

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 6 月 13 日 (13.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/46186 A1(51) 国際特許分類: C07D 417/04, 417/14, A61K 31/4439,
31/4545, 31/4725, A61P 43/00, 13/08, 15/00, 17/14, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10723

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 7 日 (07.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-373868 2000 年 12 月 8 日 (08.12.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]: 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 日下雅美 (KUSAKA, Masami) [JP/JP]: 〒651-
2102 兵庫県神戸市西区学園東町1丁目4番 102-301号
Hyogo (JP).

(72) 発明者; および

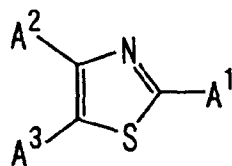
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 黒田典孝
(KURODA, Noritaka) [JP/JP]: 〒563-0214 大阪府豊能
郡豊能町希望ヶ丘3丁目15番7号 Osaka (JP). 奈良
禎 (NARA, Yoshi) [JP/JP]: 〒565-0823 大阪府吹田市山
田南50番A-303 Osaka (JP). 橋口昌平 (HASHIGUCHI,
Shohei) [JP/JP]: 〒561-0881 大阪府豊中市仲桜塚1丁
目10番17号 Osaka (JP). 田坂昭弘 (TASAKA, Akihiro)[JP/JP]: 〒565-0821 大阪府吹田市山田東2丁目9番
20-102号 Osaka (JP). 山岡万寿夫 (YAMAOKA, Masuo)[JP/JP]: 〒653-0853 兵庫県神戸市長田区庄山町2丁
目5-10-202 Hyogo (JP). 加来智弘 (KAKU, Tomohiro)[JP/JP]: 〒663-8033 兵庫県西宮市高木東町9番20-106
Hyogo (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和
生命ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: SUBSTITUTED THIAZOLE DERIVATIVES BEARING 3-PYRIDYL GROUPS, PROCESS FOR PREPARING THE
SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 3-ピリジン基を有する置換チアゾール誘導体、その製造法および用途



(I)

the other is an optionally substituted heterocyclic group, with the proviso that at least one of A¹, A², and A³ is optionally substituted
3-pyridyl.(57) Abstract: Pharmaceutical compositions which
have steroid C_{17,20} lyase inhibiting activity and are
useful as preventive or therapeutic agents for prostatism
or tumors such as breast cancer, more particularly,
steroid C_{17,20} lyase inhibitors characterized by containing
a compound of the general formula (I) or a salt or
prodrug thereof, wherein A¹ is an optionally substituted
aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted
heterocyclic group; and one of A² or A³ is hydrogen,
halogeno, an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic
hydrocarbon group, or optionally esterified carboxyl, and

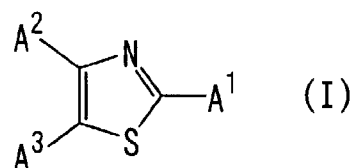
[続葉有]

WO 02/46186 A1



(57) 要約:

本発明は、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害活性を有し、前立腺症、乳癌などの腫瘍の予防・治療剤として有用な医薬組成物、より詳細には式：



(式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 の少なくとも一つは置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤を提供する。

明細書

3-ピリジル基を有する置換チアゾール誘導体、その製造法および用途

技術分野

本発明は、ステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害作用を有する新規チアゾール誘導
5 体とその塩、及びそれを含んでなる医薬組成物に関する。

背景技術

性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンは細胞の分化・増殖を始めとし
て、生体にとって重要で多彩な生理活性を有している。一方、ある種の疾患では
アンドロゲンやエストロゲンが増悪因子として作用することが明らかになっている
10 る。生体内におけるアンドロゲンやエストロゲンの生合成においてステロイドC
C_{17,20}リアーゼがその最終段階に関与していることが知られている。すなわち、
ステロイドC_{17,20}リアーゼは、コレステロールから生成する17-ヒドロキシ
プレグネノロン及び17-ヒドロキシprogesteroneを基質として、デヒドロエ
ピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイ
15 ドC_{17,20}リアーゼを阻害する薬剤は、アンドロゲンの生成を抑制するとともに
アンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲ
ンやエストロゲンを増悪因子とする疾患の予防及び治療薬として有用である。ア
ンドロゲンまたはエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺
癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子
20 宮癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、多嚢胞性卵巣症候群などが
挙げられる。

すでにステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤としてステロイドタイプの化合物及
び非ステロイドタイプの化合物が知られている。ステロイドタイプの化合物は、
例えば、WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 2880
25 53, EP-A 413270等が開示されている。非ステロイドタイプの化合物
としては、例えば、特開昭64-85975に(1H-イミダゾール-1-イ
ル)メチル置換ベンズイミダゾール誘導体、WO94/27989及びWO96

／14090にカルバゾール誘導体、WO95／09157にアゾール誘導体、
US5,491,161に1H-ベンズイミダゾール誘導体、WO99／180
75にジヒドロナフタレン誘導体が示されている。

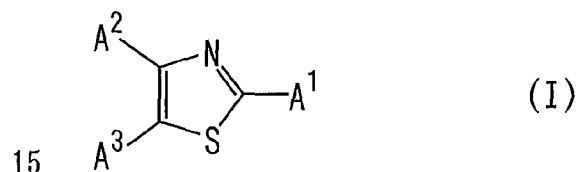
現在まで、医療の場で使用できるステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤はまだ得
5 られておらず、医薬として有用性の高いステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤の早
期開発が期待されている。

発明の開示

本発明者らは、優れたステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤を見いだすために鋭
意研究を重ねた結果、式(I)で示す化合物がその特異な化学構造に基づいて予
10 想外にも優れた医薬用途、特に優れたステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害活性を有
しており、しかも毒性が少なく医薬品として優れた性質を有していることを見出
し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

〔1〕 式：



(式中、A¹が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有し
ていてもよい複素環基を、A²およびA³の一方が水素原子、ハロゲン原子、置
換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基またはエステル化されていても
よいカルボキシ基を、A²およびA³の他方が置換基を有していてもよい芳香
20 族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、A¹、A²お
よびA³の少なくとも一つは置換基を有していてもよい3-ピリジル基であ
る。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有すること
を特徴とするステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤、

〔2〕 A¹、A²およびA³のいずれか一つが置換基を有していてもよい3-ピ
25 リジル基である上記〔1〕記載のステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤、

〔3〕 (1) A^1 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基で、 A^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(2) A^1 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基で、 A^2 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基または(3) A^1 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基で、 A^2 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基である上記〔2〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、

〔4〕 A^2 および A^3 の一方が1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基または4) ハロゲン原子であり、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有していてもよい3-ピリジル基」における置換基が1) 置換基を有していてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基、2) エステル化されていてもよいカルボキシル基、3) 1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル、4) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル、5) 置換基を有していてもよいアミノ、6) 置換基を有していてもよい環状アミノ、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ、8) 置換基を有していてもよいアルコキシおよび9) ハロゲンから選ばれた1ないし4個であるかまたは1個の飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖であり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 で示される置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が、(a) 置換基として1) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、2) 置換基を有していてもよいフェニル、3) C_{1-4} アルコキシカルボニル、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル、5) C_{1-2} アルキレンジオキシ、6) 置換基を有していてもよいアミノ、7) ニトロ、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ、9) エステル化されていてもよいカルボキシル、10) アルキルスルホニル、11) 置換基を有していてもよいスルファモイルおよび12) ハロゲンから選ばれた1ないし5個を有していてもよい C_{6-14} アリール、または(b) ピリジルである上記〔2〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、

〔5〕 A^2 および A^3 の一方が1) 水素原子、2) ヒドロキシで置換されてい

- てもよい C_{1-4} アルキル、3)カルボキシル、4) C_{1-4} アルコシカルボニル
 または5)ハロゲンであり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 の置換基を有してい
 てもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が、(a)
 置換基として、1)ハロゲンを有していてもよい C_{1-4} アルキル、2) C_{1-4} ア
 5 ルコキシを有していてもよいフェニル、3) C_{1-4} アルコシカルボニル、4)
 1 または2個の C_{1-4} アルキルを有していてもよいカルバモイル、5) C_{1-2} ア
 ルキレンジオキシ、6) C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルカノイルおよび C_{1-4} アル
 キルスルホニルから選ばれた1または2個を有していてもよいアミノ、7)ニト
 ロ、8)ヒドロキシ、9) C_{1-4} アルコキシ、10) C_{1-4} アルカノイルオキシ、
 10 11) C_{1-4} アルキルスルホニル、12) C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選
 ばれた1または2個を有していてもよいスルファモイルおよび13)ハロゲンか
 ら選ばれた1ないし5個を有していてもよい C_{6-14} アリール、または(b)ピ
 リジルであり、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有してい
 てもよい3-ピリジル基」における置換基が1)置換基としてハロゲンまたはヒド
 15 ロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、2)カルボキシル基、3) C_{1-4}
 アルコシカルボニル基、4)置換基として1または2個の C_{1-4} アルキルを有
 していてもよいカルバモイル、5)4-ベンジルピペリジノカルボニル、6)置
 換基としてカルバモイルメチル、 C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選ばれた1
 または2個を有していてもよいアミノ、7)モルホリノ、8)4-(4-クロロ
 20 フェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ、9) C_{1-4} アルキルチオ、10) C_{1-4}
 C_{1-4} アルコキシ、11)ハロゲンおよび12)ブタジエニレンから選ばれた1ない
 し4個である上記〔2〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、
 〔6〕 A^2 および A^3 の一方が水素原子、メチル基、塩素原子またはフッ素原
 子であり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 の置換基を有していてもよい芳香族炭
 25 化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が1)置換基としてメチル、
 メトキシカルボニル、カルバモイル、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、ア
 セチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、スルファモイ

- ル、メチルスルファモイル、フッ素および塩素から選ばれた 1 または 2 個を有していてもよいフェニル基、2) ナフチル基または 3) 3-ピリジル基であり、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有していてもよい 3-ピリジル基」における置換基がメチル、エチル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、カルバモイルメチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノ、メチルベンジルアミノ、メチルチオ、メトキシ、イソプロポキシまたはブタジエニレンである上記〔2〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、
- 〔7〕 置換基を有していてもよい 3-ピリジル基が 4-メチル-3-ピリジル基または 4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基である上記〔3〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、
- 〔8〕 A^3 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシカルボニル基である上記〔2〕記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤、
- 〔9〕 置換基を有していてもよい 3-ピリジル基が、3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、4,5-ブタジエニレン-3-ピリジル基、4-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-メチルチオ-3-ピリジル基、4-ベンジルメチルアミノ-3-ピリジル基、4-イソプロポキシ-3-ピリジル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジル基、4-モルホリノ-3-ピリジル基、1-ヒドロキシイソプロピル-3-ピリジル基、6-ジメチルカルバモイル-3-ピリジル基、4-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ-3-ピリジル基、4-(N-メチルカルバモイル)-3-ピリジル基、4-エチル-3-ピリジル基、4-カルバモイルメチルアミノ-3-ピリジル基、4-カルバモイル-3-ピリジル基または 4-(4-ベンジルピペリジノカルボニル)-3-ピリジル基で、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基が、フェニル基、4-フェニルフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフ

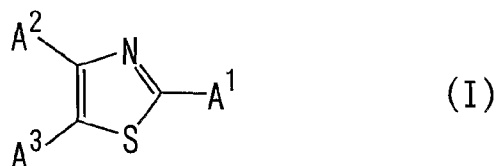
エニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2,4-ビストリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-メチルカルバモイルフェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-メチルスルファモイルフェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、4-アセトキシフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-ジベンジルスルファモイルフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-カルバモイルフェニル基または2-ナフチル基である上記〔3〕記載のステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤、

〔10〕 性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤である上記〔2〕記載のステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤、

〔11〕 前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群の予防・治療剤である上記〔2〕記載のステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤、

〔12〕 ステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害薬とLHRH受容体調節薬とを併用することを特徴とするアンドロゲンあるいはエストロゲン低下剤、

〔13〕 式：

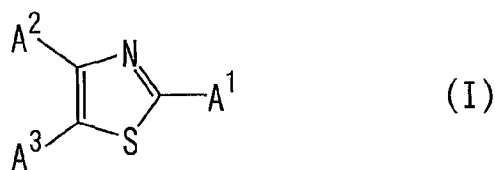


(式中、A¹が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、A²およびA³の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基またはエステル化されていても

よいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)

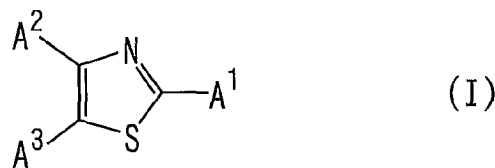
- 5 表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとLHRH受容体調節薬とを併用することを特徴とするアンドロゲンあるいはエストロゲン低下剤、

〔14〕 式：



- (式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与すること
- 15 を特徴とするステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害方法、

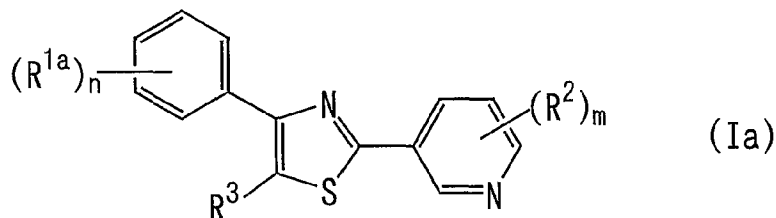
〔15〕 ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤を製造するための式：



- (式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)
- 20

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、

〔16〕 式：



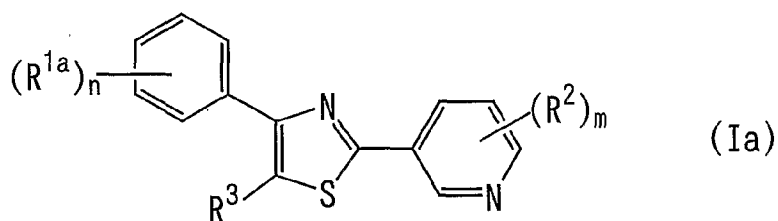
- 〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいスル
- 5 ファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、
または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキ
レンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異な
っていてもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換
基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよ
10 いカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基
を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよ
いアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、
または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和また
は不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の
15 R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン
原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エス
テル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその
塩、

- 〔17〕 R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを
20 有していてもよいスルファモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示
すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2}
アルキレンジオキシ基を示し、 R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲン
またはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、
4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは

C₇₋₉アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基としてC₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキルまたはC₇₋₁₀アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C₁₋₄アルキルチオ基または10) C₁₋₄アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個のR²が結合して11) ブタジエニレン基を形成しており、R³が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C₁₋₄アルキル基または4) カルボキシル基または5) C₁₋₄アルコキシカルボニル基である上記〔16〕記載の化合物、

〔18〕 R^{1a}がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR^{1a}が結合してエチレンジオキシ基を示し、R²が水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基であるか、または互いに隣接する2個のR²が結合してブタジエニレン基を形成しており、R³が水素原子または塩素原子である上記〔16〕記載の化合物、

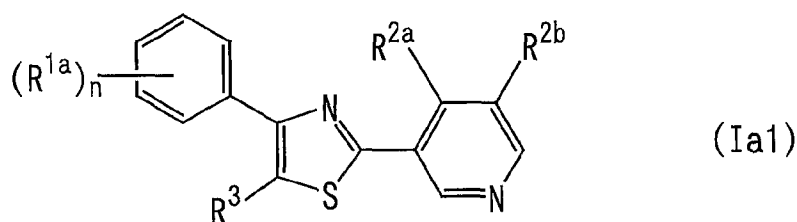
〔19〕 式：



〔式中、nは1ないし5の整数を示し、R^{1a}は置換基を有していてもよいスルファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR^{1a}が結合してC₁₋₂アルキレンジオキシ基を示し、nが2以上のときn個のR^{1a}は互いに同一または異なっているとしてもよく、mは1ないし5の整数を示し、R²は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、

または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有しているとしてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されているとしてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔20〕 式：



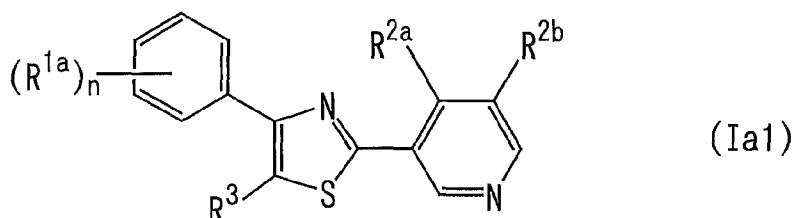
〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有しているとしてもよいスルファモイル基または置換基を有しているとしてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基を有しているとしてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されているとしてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有しているとしてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有しているとしてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有しているとしてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有しているとしてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有しているとしてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されているとしてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、

〔21〕 R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有しているとしてもよいスルファモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2}

- アルキレンジオキシ基を示し、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって
- 1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基または C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- 4) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよい
- 5) カルバモイル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、6) ピペリジノ基またはモルホリノ基、7) C_{1-4} アルキルチオ基または8) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または R^{2a} および R^{2b} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である上記〔20〕記載の化合物、

- 〔22〕 R^{1a} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合してエチレンジオキシ基を示し、 R^{2a} が水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基を示し、 R^{2b} が水素原子を示すか、あるいは R^{2a} および R^{2b} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が水素原子または塩素原子である上記〔20〕記載の化合物、

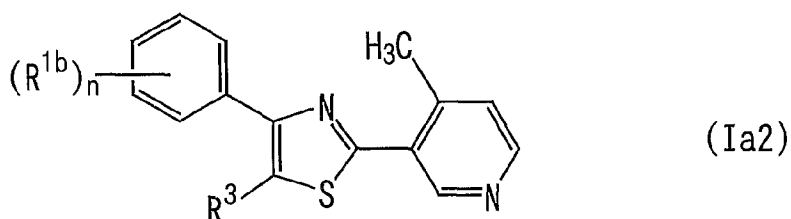
〔23〕 式：



- 〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいスルファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、

- 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

10 〔24〕 式：



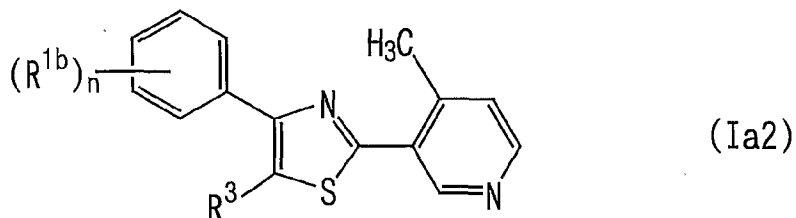
- 〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、

〔25〕 R^{1b} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは

- C₇₋₉アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基としてハロゲンを有していてもよいC₁₋₄アルキル基、4) カルボキシ基、5) C₁₋₄アルコキシカルボニル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基としてC₁₋₆アルカノイル、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルキルスルホニルを有していてもよいアミノ基、
- 5 8) ニトロ基、9) 置換基としてC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₆アルカノイルを有していてもよいヒドロキシ基または10) C₁₋₄アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR^{1b}が結合してC₁₋₂アルキレンジオキシ基を示し、R³が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C₁₋₄アルキル基または4) カルボキシ基または5) C₁₋₄アルコキシカルボニル基である上記〔24〕記載の化合物、
- 10 10 ある上記〔24〕記載の化合物、

- 〔26〕 R^{1b}がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アゼチジン-1-イルカルボニル基、メチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、塩素原子、フッ素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR^{1b}が結合してエチレンジオキシ基を示し、R³が水素原子、塩素原子、フッ素原子またはメチル基である上記〔24〕記載の化合物、
- 15 15 ある上記〔24〕記載の化合物、

〔27〕 式：

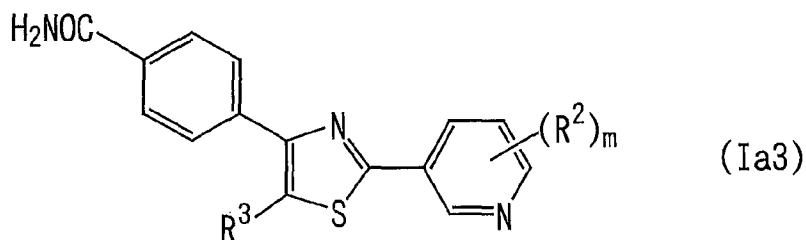


20

〔式中、nは1ないし5の整数を示し、R^{1b}は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシ基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、

- 8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔28〕 式：

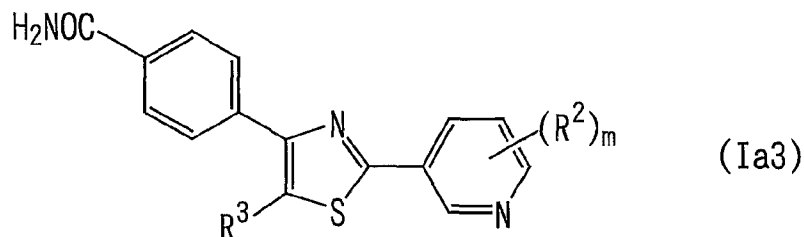


- 〔式中、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、
- 〔29〕 R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、

- 7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または 10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する 2 個の R^2 が結合して 1) ブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または 4) カルボキシル基または 5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である上記〔28〕記載の化合物、

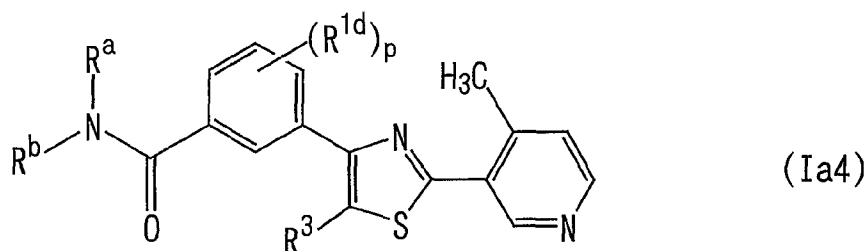
〔30〕 R^2 が水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基を示し、 R^3 が水素原子である上記〔28〕記載の化合物、

〔31〕 式：



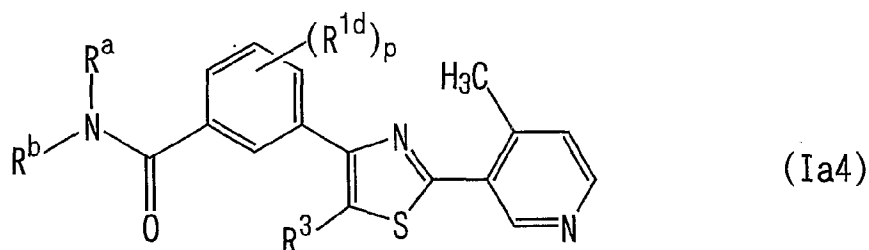
- 10 〔式中、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロ
- 15
- 20 ドラッグ、

〔32〕 式：



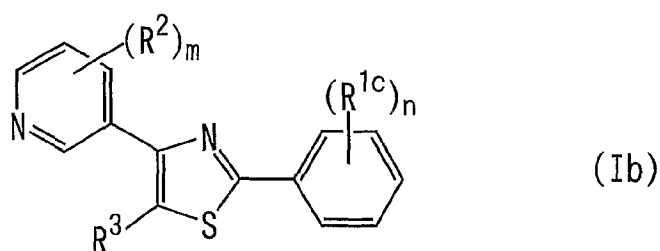
- 〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b が結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、
- 5 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニ
- 10 トロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13 a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13 b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、
- 15

- 〔33〕 R^a および R^b がそれぞれ同一または異なって水素原子、メチル基またはエチル基を示すか、あるいは R^a および R^b が結合して窒素原子と共にアゼチジン-1-イル基を示し、 R^{1d} が水素原子を示し、 R^3 が水素原子である上記
- 20 〔32〕記載の化合物、
- 〔34〕 式：



- 〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b が結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、
- 5 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
- 5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニ
- 10 トロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13 a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13 b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、
- 15

〔35〕 式：

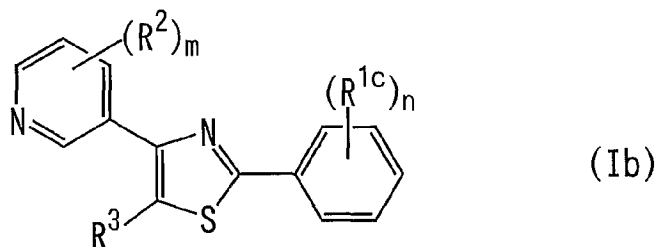


〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1c} は置換基を有していてもよいカル

- バモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているとしてもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩、
- 〔36〕 R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個の R^2 が結合して11) ブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である上記〔35〕記載の化合物、
- 〔37〕 R^{1a} がカルバモイル基、メチルカルバモイル基、またはジメチルカ

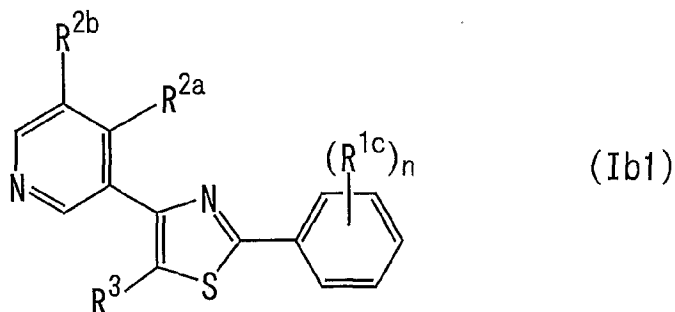
ルバモイル基を示し、 R^2 が水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である上記〔35〕記載の化合物、

〔38〕 式：



(式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1c} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1c} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1c} は互いに同一または異なってもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩

〔39〕 式：

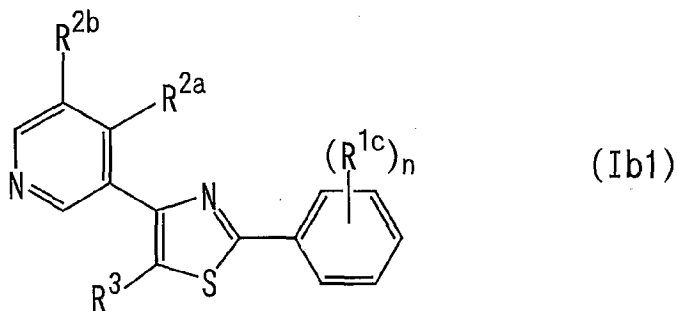


- (式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩、
- 15 [40] R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい
- 20 C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基または C_{1-4} アルコシカルボニル基、4) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アル

キルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、6) ピペリジノ基またはモルホリノ基、7) C_{1-4} アルキルチオ基または8) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または R^{2a} および R^{2b} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である上記〔39〕記載の化合物、

〔41〕 R^{1c} がカルバモイル基、メチルカルバモイル基、またはジメチルカルバモイル基を示し、 R^{2a} がメチル基、エチル基またはイソプロピル基を示し、 R^{2b} が水素原子を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である上記〔39〕記載の化合物、

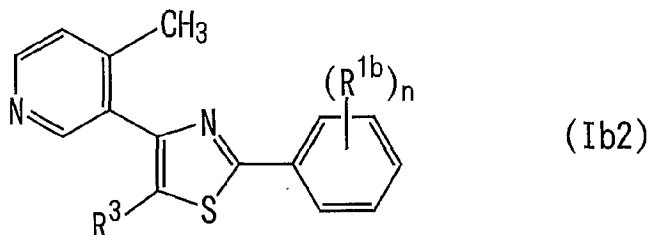
〔42〕 式：



(式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1c} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1c} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1c} は互いに同一または異なってもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5}

炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

5 〔4 3〕 式：



(式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩、

10

15

〔4 4〕 R^{1b} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基としてハロゲンを有していてもよい C_{1-4} アルキル基、4) カルボキシル基、5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基として C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニルを有していてもよいアミノ基、8) ニトロ基、9) 置換基として C_{1-4} アルキルまたは C_{1-6} アルカノイルを有

20

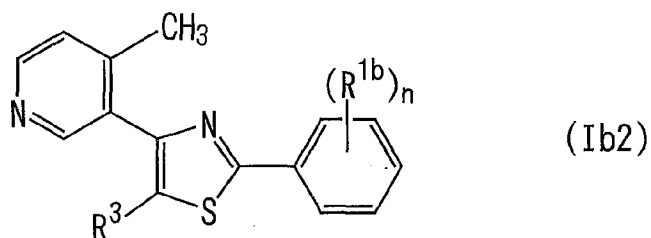
していてもよいヒドロキシ基または10) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基で

5 ある上記〔43〕記載の化合物、

〔45〕 R^{1b} がスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、メチル基、塩素原子、フッ素原子、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基またはニトロ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である上記〔43〕

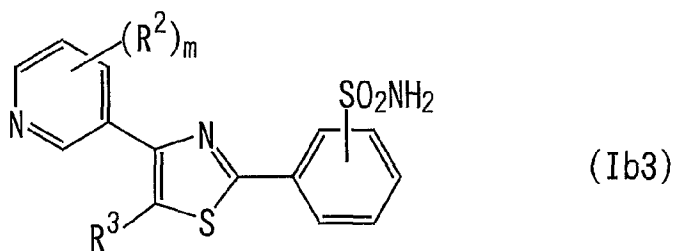
10 記載の化合物、

〔46〕 式：



(式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔47〕 式：

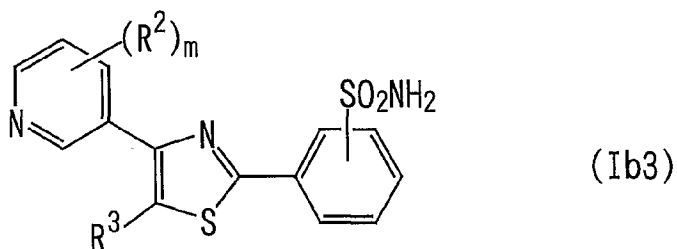


(式中、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩、

〔48〕 R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個の R^2 が結合して11) プタジェニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコシカルボニル基である上記〔47〕記載の化合物、

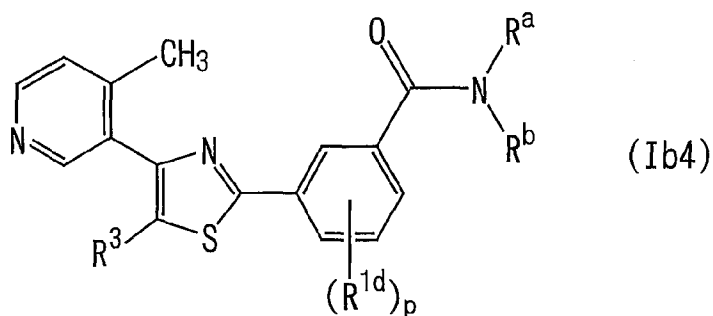
〔49〕 R^2 が水素原子、メチル基またはエチル基を示し、 R^3 が水素原子またはメチル基である上記〔47〕記載の化合物、

〔50〕 式：



- (式中、mは1ないし5の整数を示し、R²は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR²が結合して、9) 飽和または不飽和の二価のC₃₋₅炭素鎖を形成していてもよく、mが2以上のときm個のR²は互いに同一または異なってもよく、R³は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔51〕 式：



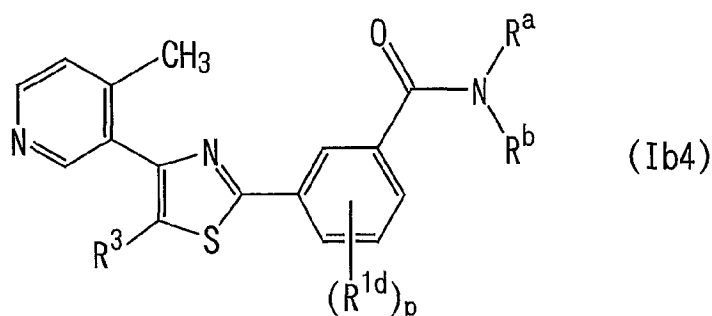
15

〔式中、pは0または1ないし5の整数を示し、R^aおよびR^bはそれぞれ同一または異なって水素原子、C₁₋₆低級アルキル基を示すか、またはR^aおよびR^bが結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、R^{1d}は1) 水素原子、

- 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシ基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニトロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13 a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13 b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表される化合物またはその塩、

- 〔52〕 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子またはメチル基を示すか、あるいは R^a および R^b が結合して窒素原子と共にピロリジン-1-イル基を形成しており、 R^{1d} が水素原子、メチル基、塩素原子またはフッ素原子を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である上記〔51〕記載の化合物、

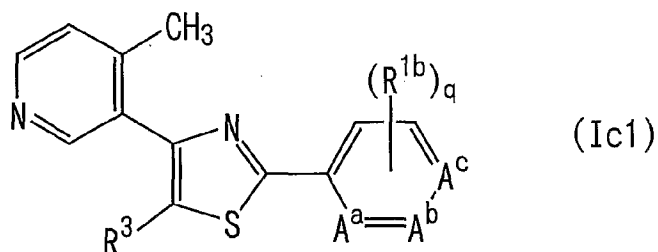
〔53〕 式：



- 〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b が結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、

- 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニトロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔54〕 式：

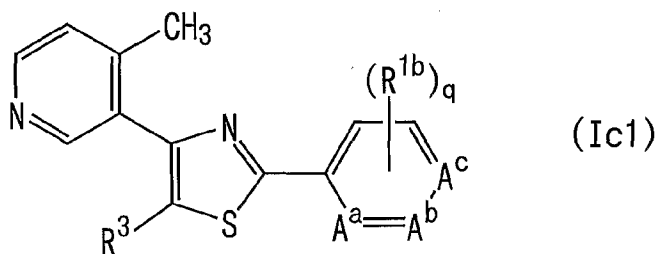


- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族

炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩、

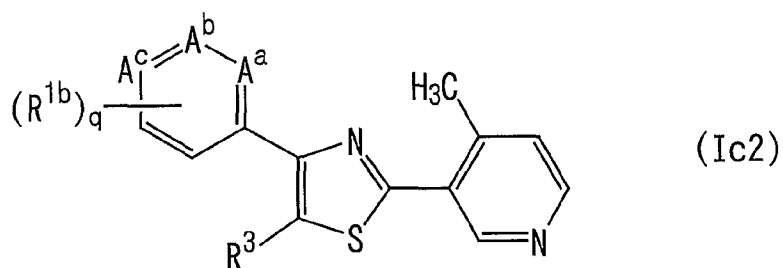
- 〔55〕 R^{1b} がスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、メチル基、塩素原子、フッ素原子、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基またはニトロ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基である上記〔54〕記載の化合物、

- 10 〔56〕 式：



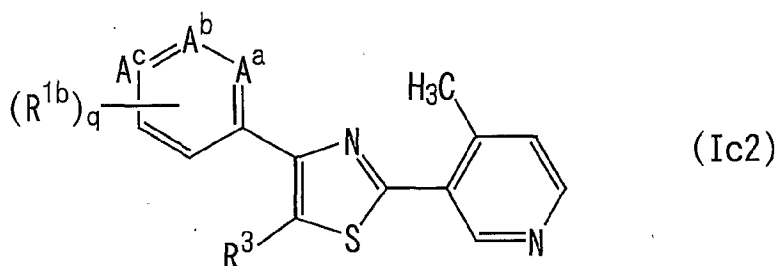
- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は
- 20 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔57〕 式：



- 〔式中、qは0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
- 5 3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、
- 10 qが2以上のときq個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩、
- 15 〔58〕 R^{1b} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アゼチジン-1-イルカルボニル基、メチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、塩素原子、フッ素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合してエチレンジオキシ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、フッ素原子またはメチル基を示し、 A^a がメチンを示し、 A^b が窒素原子またはメチンを示し、 A^c が窒素原子またはメチンである上記〔57〕記載の化合物、
- 20

〔59〕 式：



- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
- 5 3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、
- 10 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、
- 15 〔60〕 3-[4-(4-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン、3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン、4-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、3-[2-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-4-メチルピリジン、4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミドまたはその塩、
- 20 等に関する。

発明の詳細な説明

前記式 (I) で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (I) という] としては、1) A^1 が置換基を有していてもよい 3-ピリジル基で、 A^2 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基で、 A^3 が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基である化合物またはその塩 [以下化合物 (I-1) という]、2) A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基で、 A^2 が置換基を有していてもよい 3-ピリジル基で、 A^3 が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基である化合物またはその塩 [以下化合物 (I-2) という]、3) A^1 が置換基を有していてもよい 3-ピリジル基で、 A^3 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基で、 A^2 が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基である化合物またはその塩 [以下化合物 (I-3) という] および 4) A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基で、 A^3 が置換基を有していてもよい 3-ピリジル基で、 A^2 が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基である化合物またはその塩 [以下化合物 (I-4) という] が挙げられるが、なかでも化合物 (I-1) および化合物 (I-2) が好ましく、特に化合物 (I-1) 中、 A^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または置換基を有していてもよい 3-ピリジル基である化合物および化合物 (I-2) 中、 A^1 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である化合物が好ましい。

前記 A^1 、 A^2 および A^3 の一つである「置換基を有していてもよい 3-ピリジル基」における「置換基」としては、例えば、1) オキソ、2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、3) ニトロ、4) シアノ、5) 置換基を有していてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基、6) C_{6-14} アリ

- ール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、7）5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、8）アシル基、9）置換基を有していてもよいカルバモイル、10）置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル、11）チオカルバモイル、12）置換基を有していてもよいスルファモイル〔例えば、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基（例、メチルスルファモイル等）、 C_{7-15} アラルキルスルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル等）〕、13）置換基を有していてもよいアミノ、14）置換基を有していてもよい環状アミノ、15）置換基を有していてもよいメルカプト基、16） C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、17） C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、18） C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、19） C_{6-14} アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、20）スルホ、21）スルフィナモイル、22）スルフェナモイル、23）置換基を有していてもよい水酸基の他、24）飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖（例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ブタジエニレン等）または25） C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）などの二価の基等が挙げられる。
- 25 上記置換基を有していてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基としては、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル〔例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、

2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）]、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル [例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等）]、カルボキシ C_{2-6} アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル [例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル（例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等）]、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル [例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）] 等が挙げられる。

上記アシル基としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基 [例えば、無置換のカルボキシル基の他、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカ

- ルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)]、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 C_{6-14} アリールカルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 C_{7-16} アラルキルカルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、5又は6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル等) 等が挙げられる。

- 上記置換基を有していてもよいカルバモイルとしては、たとえば無置換のカルバモイルの他、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 C_{6-14} アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等) などが挙げられる。

- 上記置換基を有していてもよい環状アミノカルボニルとしては、例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、3-メチルピロリジン-1-イルカルボニル等が挙げられる。

- 上記置換基を有していてもよいアミノとしては、無置換のアミノの他、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ

等)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)等が挙げられる。

上記「置換基を有していてもよい環状アミノ」における「環状アミノ」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが用いられ、具体的には、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 C_{6-14} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、オキソ等から選ばれる1ないし3個が用いられる。

上記置換基を有していてもよいメルカプト基としては無置換のメルカプト基の他、置換基を有していてもよいアルキルチオ [例えば、無置換の C_{1-6} アルキルチオ (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ]、 C_{6-14} アリー

5 ルチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 C_{7-16} アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)] などが挙げられる。

上記置換基を有していてもよい水酸基としては、無置換のヒドロキシの他、置換基を有していてもよいアルコキシ [例えば、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8}

10 -8 アルコキシ (例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{1-8}

15 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) 等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)]、 C_{6-14} アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 C_{7-16} アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイル

20 ル-カルバモイルオキシ等)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 C_{6-14} アリール-カルバモイ

25 ル-カルバモイルオキシ等)] などが挙げられる。

ルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

該「3-ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

A²およびA³の一方は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁₋₄炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。

該ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

10 該「置換基を有していてもよいC₁₋₄炭化水素基」における「C₁₋₄炭化水素基」としては、C₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、C₂₋₄アルケニル基（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等）、C₂₋₄アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル）、C₃₋₄シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）などが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどのC₁₋₄アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

「置換基を有していてもよいC₁₋₄炭化水素基」における「置換基」としては、20 ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロヘキシル等）、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンズリル等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、25 ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオ

- キシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ [例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等、1ないし5個、
- 5 好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等) 等]、 C_{6-14} アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 C_{7-16} アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カル
- 10 ボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、
- 20 チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- C
- 25

- $1-6$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5 又は 6 員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 C_{6-14}
- 10 アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 C_{6-14}
- 15 アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 C_{1-6}
- 20 アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 C_{6-14}
- 25 アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、5 ないし 7 員飽和環状アミノ、5 ない

し10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、
 5 2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルなどが用いられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、 C_{1-4} アルキル基などでエステル化されていてもよいカルボキシル基などが用いられ、なかでもメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-4} アルコキシカルボニル基が好ましい。
 10

A^1 、 A^2 および A^3 の一つで示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基などが挙げられる。
 15 具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどの C_{6-14} アリール基が用いられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-10} アリール基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。

「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、
 20 前記した「3-ピリジル基」の置換基と同様のものが用いられる。

該「芳香族炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては、前記の置換基を有して
 25 いてもよい C_{6-14} アリール基が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、

2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、
 5 3-ベンゾ [b] フラニル等などが挙げられ、なかでもピリジル、特に3-ピリジル基が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい3-ピリジル基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

10 該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。また、該「複素環基」の環内に窒素原子を含む場合には該窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

前記A¹、A²およびA³の一つで示される「置換基を有していてもよい3-ピ
 15 リジル基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル等）、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロ
 20 ポキシ等）、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ等）、C₁₋₆アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ基）、（C₇₋₁₅アラルキル）（C₁₋₆アルキル）アミノ基（例、（ベンジルメチル）アミノ等）、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシ、エトキシ等）、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメ
 25 チルカルバモイル等）、カルバモイル基、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、

キノリル、イソキノリル、イミダゾリル等。以下、複素環基と略記する場合がある）、（ C_{7-15} アラルキル）（複素環基）アミノ基（例、（4-ベンジルピペリジル）アミノ等）などが好ましく、なかでもメチル、トリフルオロメチルなどが好ましい。

- 5 前記した「芳香族炭化水素基」および「 C_{6-14} アリール基」の置換基としては、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル等）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ビストリフルオロメチル等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、アミノ基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル等）、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基（例、メチルスルファモイル等）、 C_{7-15} アラル
- 10 キルスルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル等）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ等）、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ等）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ等）、
- 15 カルボキシ基、カルバモイル基などが好ましく、なかでもハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、アミノスルホニル基などが好ましい。

- より具体的には、「置換基を有していてもよい3-ピリジル基」および「置換基を有していてもよいピリジル基」としては、それぞれ3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、4-イソキノリル-3-ピリジル基、4-メチルアミノ-3-ピリジル基、4-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-メチルチオ-3-ピリジル基、4-（ベンジルメチル）アミノ-3-ピリジル基、4-イソプロポ
- 20

キシ-3-ピリジル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジル基、4-モルホリノ-3-ピリジル基、1-ヒドロキシイソプロピル-3-ピリジル基、6-ジメチルカルバモイル-3-ピリジル基、4-カルバモイル-3-ピリジル基、4-(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル-3-ピリジル基などが好ましく、なかでも4-メチル-3-ピリジル基、4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基などが好ましい。

「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基」としては、それぞれフェニル基、ビフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-ヒドロキシ-3-ピリジル基、2-クロロ-3-フェニル基、3-クロロ-3-フェニル基、4-クロロ-3-フェニル基、3,4-ジクロロ-3-フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2,4-ビストリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-メチルカルバモイルフェニル基、4-メチルスルファモイルフェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、4-アセトキシフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-ジベンジルスルファモイルフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-ナフチル基などが好ましい。

A³としては、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、C₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル）またはC₁₋₄エトキシカルボニル

ル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）などが好ましい。

- 前記式 (I a) および (I a 1) 中、 R^{1a} で示される置換基を有していてもよいスルファモイル基としては、例えば、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基（例、メチルスルファモイル等）、 C_{7-15} アラルキルスルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル等）が、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては、たとえば無置換のメチルスルホニル、エチルスルホニルなどの他、ハロゲンで置換されたアルキルスルホニル（例、クロロメチルスルホニル、1, 1-ジフルオロエチルスルホニル等）などが挙げられる。また、互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して示される C_{1-2} アルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

- 前記式 (I b) および (I b 1) 中、 R^{1c} で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基としては、たとえば無置換のカルバモイルの他、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、 C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、5 又は 6 員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）などが挙げられる。

- R^{1c} で示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては R^{1a} で示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基として述べたものが挙げられる。

互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1c} が結合して示される C_{1-2} アルキレンジオキシ基としてはメチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

- 前記式 (I a 2)、(I b 2)、(I c 1) および (I c 2) 中、 R^{1b} で示される置換基を有していてもよいスルファモイル基としては、 R^{1a} で示される置換基を有していてもよいスルファモイル基として述べたものが、 R^{1b} で示さ

れる置換基を有していてもよいカルバモイル基としては R^{1c} で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基として述べたものが挙げられる。

R^{1b} で示される置換基を有していてもよいアルキル基としては、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル [例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）]、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル等）が挙げられる。

R^{1b} で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては例えば、無置換のカルボキシル基の他、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）が挙げられる。

R^{1b} で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

R^{1b} で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、無置換のアミノの他、たとえばモノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- C_{6-14} アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、ジ- C_{6-14} アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルア

ミノ（例、アセチルアミノ等）、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）等が挙げられる。

R^{1b} で示される置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては、無置換のヒドロキシの他、置換基を有していてもよいアルコキシ〔例えば、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ（例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-8} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等〕、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等〕、 C_{6-14} アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、 C_{7-16} アラキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、 C_6

-₁₄ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

R^{1b} で示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては R^{1a} で示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基として述べたものが挙げられる。

互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1b} が結合して示される C_{1-2} アルキレンジオキシ基としてはメチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

前記式 (I a)、(I a 3)、(I b) および (I b 3) 中、 R^2 で示される置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基としては、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル [例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{1-4} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)]、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル (例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルケニル (例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{2-4} アルケニル (例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル等))、カルボキシ C_{2-4} アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルキニル [例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{2-4} アルキニル (例、1-フルオロエチン、2-フルオロエチン、2-ブチン-1-イル等)]、ハロゲン化されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル [例え

ば、シクロプロピル、シクロブチル等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC₃₋₄シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル等）]等が挙げられる。

R²で示されるエステル化されていてもよいカルボキシ基としてはR^{1b}で示されるエステル化されていてもよいカルボキシ基として述べたものが挙げられる。

R²で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基としてはR^{1c}で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基として述べたものが挙げられる。

R²で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、R^{1b}で示される置換基を有していてもよいアミノ基として述べたものが挙げられる。

R²で示される環状アミノ基としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが用いられ、具体的には、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が用いられる。

R²で示される置換基を有していてもよいアルキルチオ基としては、例えば、無置換のC₁₋₆アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₇₋₁₆アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）等が挙げられる。

R²で示される置換基を有していてもよいアルコキシ基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ [例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC₁₋₈アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポ

キシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)]、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等) 等が挙げられる。

互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して示される飽和または
5 不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖としては、例えば、トリメチレン、テトラメチレン、
ブタジエニレン等が挙げられる。

前記式 (I a 1)、(I b 1) 中、 R^{2a} および R^{2b} で示される置換基を有して
いてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、エステル化されていてもよいカルボキシル
基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいア
10 ミノ基、環状アミノ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基および置換基
を有していてもよいアルコキシ基は、 R^2 で示されるそれらの例と同様であり、
 R^{2a} と R^{2b} が結合して示される飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖の例は
2個の R^2 が結合して示される飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖として述
べたものと同様である。

15 前記式 (I a 4)、(I b 4) 中、 R^{1d} で示される置換基を有していてもよ
い C_{1-4} 脂肪族炭化水素基としては R^2 で示される置換基を有していてもよい C_{1-4}
 C_{1-4} 脂肪族炭化水素基として述べたものが挙げられる。

R^{1d} で示される置換基を有していてもよいスルファモイル基としては R^{1a} で
示される置換基を有していてもよいスルファモイル基として述べたものが挙げら
20 れる。

R^{1d} で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基としては R^{1c} で示
される置換基を有していてもよいカルバモイル基として述べたものが挙げられる。

R^{1d} で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては R^{1b} で
示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基として述べたものが挙げら
25 れる。

R^{1d} で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ
素等が挙げられる。

R^{1d} で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては R^{1b} で示される置換基を有していてもよいアミノ基として述べたものが挙げられる。

R^{1d} で示される環状アミノ基としては R^2 で示される環状アミノ基として述べたものが挙げられる。

- 5 R^{1d} で示される置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては R^{1b} で示される置換基を有していてもよいヒドロキシ基として述べたものが挙げられる。

R^{1d} で示される置換基を有していてもよいアルキルチオ基としては R^2 で示される置換基を有していてもよいアルキルチオ基として述べたものが挙げられる。

- 10 R^{1d} で示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては R^1 ^aで示される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基として述べたものが挙げられる。

互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して示される C_{1-2} アルキレンジオキシ基としてはメチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

- 15 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して示される飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖としては R^2 が結合して示される飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖として述べたものが挙げられる。

前記式 (I a 4)、(I b 4) 中、 R^a および R^b で示される C_{1-6} 低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

- 20 R^a および R^b が結合して窒素原子と共に形成する環としては、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。

- 前記式 (I a)、(I a 1)、(I a 2)、(I a 3)、(I a 4)、(I b)、(I b 1)、(I b 2)、(I b 3)、(I b 4)、(I c 1) および (I c 2) 中、 R^3 で示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。
- 25

R^3 で示される置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基としては、 R^2 で示される置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基として述べた

ものと同様なものが挙げられる。

R^3 で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、 R^{1b} で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基として述べたものが挙げられる。

- 5 前記式 (I a)、(I a 1)、(I a 2)、(I a 3)、(I a 4)、(I b)、(I b 1)、(I b 2)、(I b 3)、(I b 4)、(I c 1) および (I c 2) であらわされる化合物はすべて式 (I) で表される化合物に含まれる。

- より具体的には、化合物 (I) としては、例えば、後述する実施例 1～83 で製造される化合物が用いられ、なかでも 3-[4-(4-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン (化合物番号 74)、3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン (化合物番号 78)、4-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド (化合物番号 154)、3-[2-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-4-メチルピリジン (化合物番号 137)、4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド (化合物番号 135) などが好ましい。
- 10
15

- 式 (I) であらわされる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ールチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好
- 20
25

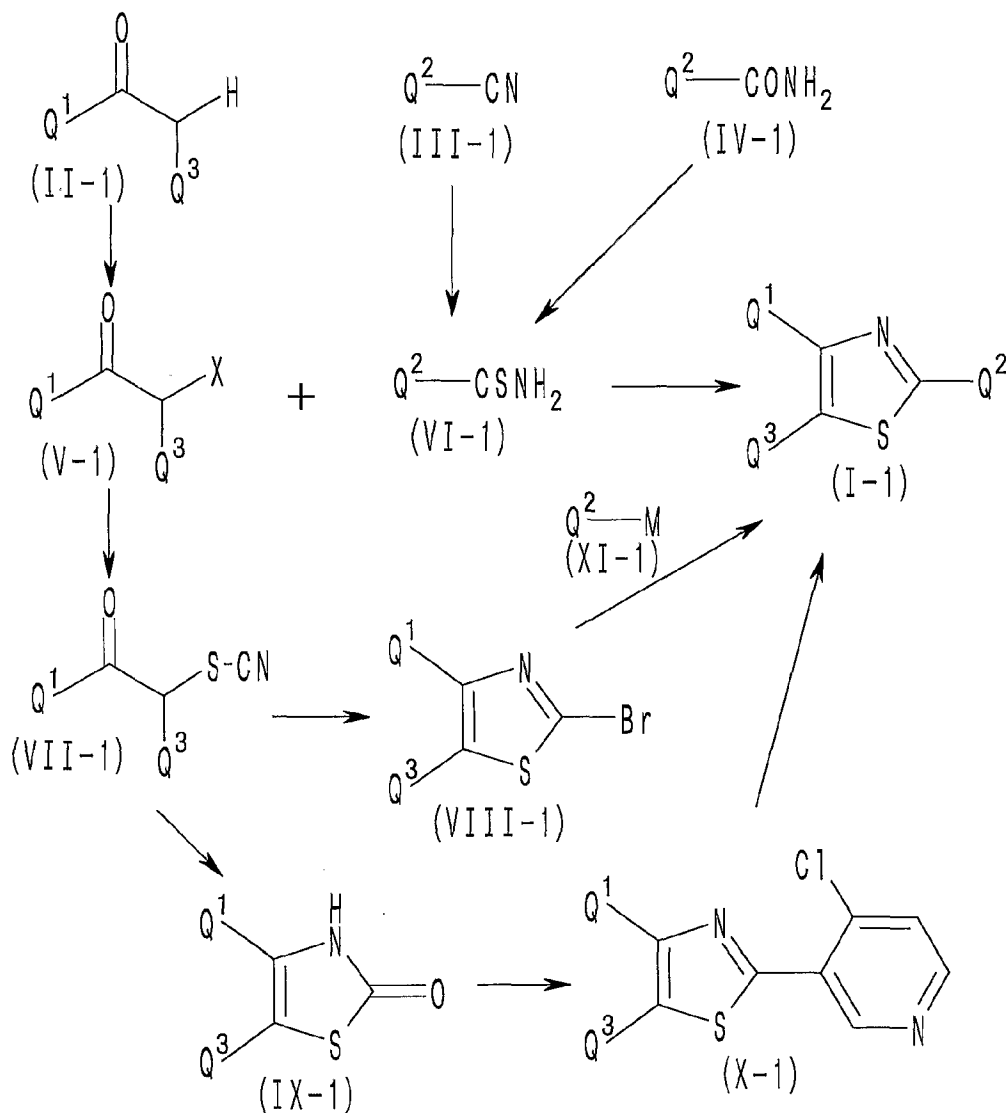
適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩
5 基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、
10 アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

つぎに式（I）で表される化合物の製造法について記載する。本明細書全体に
15 おいて原料化合物及び合成中間体は、遊離体のほか化合物（I）と同様の塩として用いてもよく、また反応混合液のまま、あるいは公知の手段に従って単離した後、反応に供してもよい。なお、以下、式（式の符号）で表される化合物またはその塩を単に化合物（式の符号）という。

製造法 1

20 化合物（I-1）は次式で示される反応によって製造することができる。



(式中、 Q^1 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 Q^2 は置換基を有していてもよい3-ピリジル基、 Q^3 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。また、Xは塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を、Mはカリウム、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属原子を示す。)

化合物 (II-1) をそれ自体公知またはそれに準じた方法でハロゲン化し、化合物 (V-1) を得ることができる。本反応はそれ自体公知の方法、例えば新実験

化学講座 14 巻 331 頁 (丸善) に記載の方法またはこれらに準じた方法によって行うことができる。本反応に用いられるハロゲン化剤としては、塩素、臭素、NCS、NBS、五塩化リン、臭化第二銅などが用いられるが、特に臭素、臭化第二銅が好ましい。本反応においてハロゲン化剤はケトン体 (I I - 1) に対して 1
5 ないし 10 当量、好ましくは 1 ~ 3 当量用いられる。反応温度は 20 °C から 100 °C、好ましくは 0 °C ~ 50 °C である。反応時間は 5 分から 20 時間程度である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に影響のない有機溶媒としては、例えば、酢酸などの有機酸類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの
10 エーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは 1 種又は 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

また、化合物 (I I I - 1) をそれ自体公知またはそれに準じた方法でチオアミド化し、化合物 (V I - 1) を得ることができる。本反応は自体公知の方法、例えば新実験化学講座 14 巻 1827 頁 (丸善) に記載の方法またはこれらに準じた方法によって行うことができる。本反応においてチオアミド剤は主に硫化水素が用いられる。反応温度は 20 °C から 100 °C、好ましくは 20 °C ~ 50 °C である。反応時間は 5 分から 20 時間程度である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、DMF、
20 DMSO などの塩基性溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは 1 種又は 2 種以上適宜の割合で混合して用い
25 てもよい。また、化合物 (V I - 1) は、たとえば新実験化学講座 14 巻 1827 頁 (丸善) の方法により、対応するカルボキサミド化合物 (I V - 1) から合成することができる。

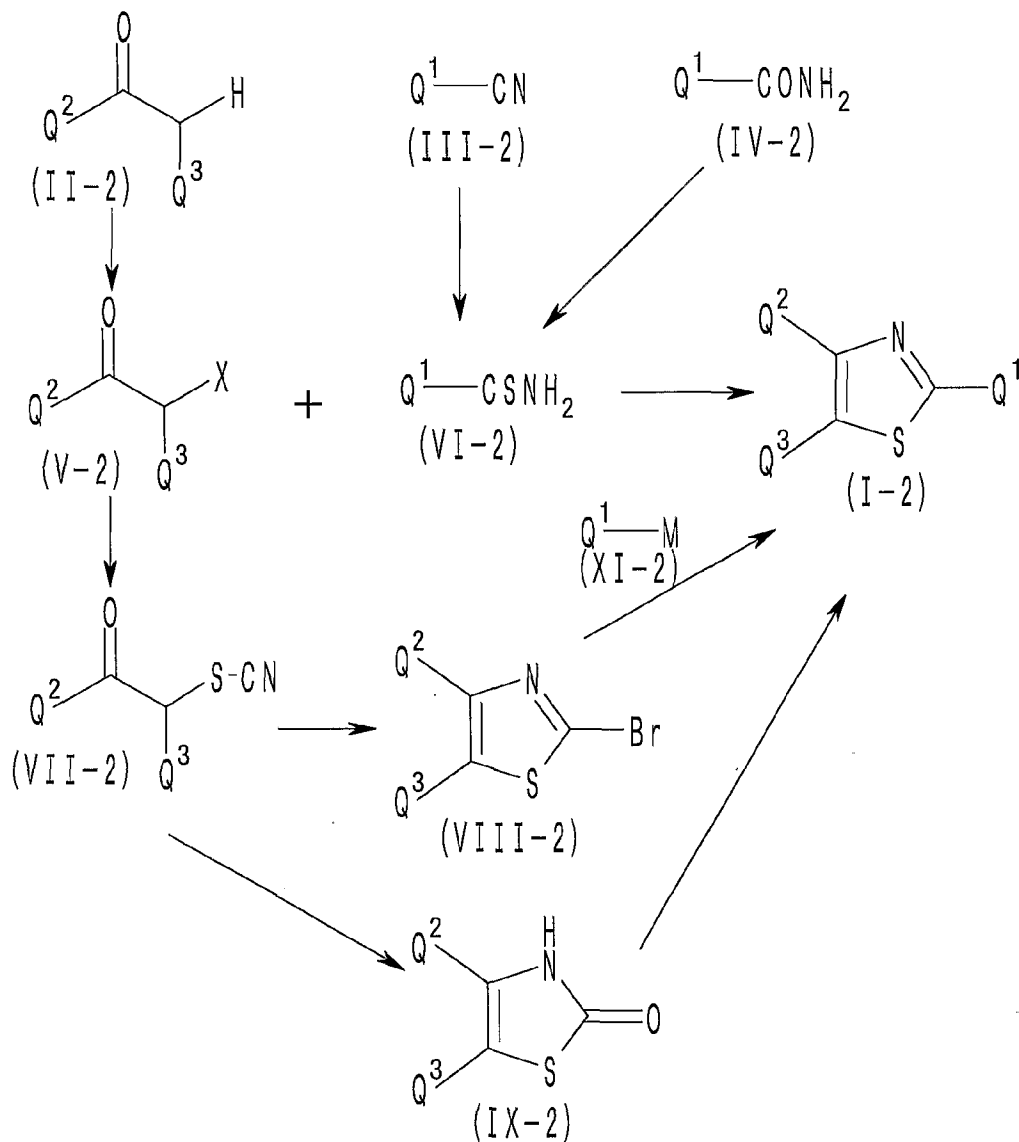
化合物(V-1)と化合物(VI-1)を自体公知の反応、例えば新実験化学講座14巻2191頁(丸善)に記載の方法またはこれに準じた方法によって反応させることによりチアゾール化合物(I-1)を得ることができる。本反応ではTHF、アルコール類、ジクロロメタン等、反応に不活性な溶媒が用いられ、化合物(V-1)は化合物(VI-1)の0.2ないし2当量、好ましくは1.0ないし1.5当量使用される。反応温度は0℃~150℃、好ましくは20℃~120℃である。

また、化合物(I-1)は、化合物(VII-1)と化合物(VIII-1)を経由するか、化合物(VII-1)と化合物(IX-1)と(X-1)を経由する方法によっても合成することができる。すなわち自体公知の方法、たとえばジャーナルオブインディアンケミカルソサイアティ(Journal of Indian Chemical Society)、37巻、773-774頁、1960年またはテトラヘドロン(Tetrahedron)、56巻、3161-3165頁、2000年の方法に準じて化合物(V-1)をチオシアネート化合物(VII-1)、さらにブロモチアゾール(VIII-1)に変換でき、自体公知の反応、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)、41巻、1707-1710頁、2000年に記載の方法またはこれに準じた方法によって別途調製した化合物(XI-1)(Mは金属を示す)とカップリングして化合物(I-1)を得ることができる。

さらに化合物(VII-1)から自体公知の反応、例えばジャーナルオブインディアンケミカルソサイアティ(Journal of Indian Chemical Society)、32巻、427-430頁、1955年に記載の方法またはこれに準じた方法によって化合物(IX-1)、(X-1)を経由して化合物(I-1)を得ることもできる。化合物(I-1)はまた自体公知の反応、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)、41巻、1707-1710頁、2000年に記載の方法またはこれに準じた方法によってQ¹、Q²、Q³の官能基を変換させることもできる。具体的にはQ¹、Q³のアシル化、アルキル化やQ²のハロゲン化などを含む。

製造法2

化合物 (I-2) は次式で示される反応によって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である)

- 化合物 (II-2) をそれ自体公知またはそれに準じた方法でハロゲン化し、
- 5 化合物 (V-2) を得ることができる。本反応は自体公知の方法、例えば新実験化学講座 14 巻 331 頁 (丸善) に記載の方法またはこれらに準じた方法によって行うことができる。本反応に用いられるハロゲン化剤としては、塩素、臭素、NCS、NBS、五塩化リン、臭化第二銅などが用いられるが、特に臭素、臭化第二銅が好ましい。本反応においてハロゲン化剤はケトン体 (II-2) に対して 1

- ないし 10 当量、好ましくは 1～3 当量用いられる。反応温度は 20℃から 100℃、好ましくは 0℃～50℃である。反応時間は 5 分から 20 時間程度である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に影響のない有機溶媒としては、例えば、酢酸などの有機酸類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは 1 種又は 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 10 また、化合物 (III-2) をそれ自体公知またはそれに準じた方法でチオアミド化し、化合物 (VI-2) を得ることができる。本反応は自体公知の方法、例えば新実験化学講座 14 巻 1827 頁 (丸善) に記載の方法またはこれらに準じた方法によって行うことができる。本反応においてチオアミド剤は主に硫化水素が用いられる。反応温度は 20℃から 100℃、好ましくは 20℃～50℃である。
- 15 反応時間は 5 分から 20 時間程度である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、DMF、DMSO などの塩基性溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは 1 種又は 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。また、化合物 (VI-2) は、たとえば新実験化学講座 14 巻 1827 頁 (丸善) の方法により、対応するカルボキサミド化合物 (IV-2) から合成することができる。
- 20

- 化合物 (V-2) と化合物 (VI-2) を自体公知の反応、例えば新実験化学講座 14 巻 2191 頁 (丸善) に記載の方法またはこれに準じた方法によって反応させることによりチアゾール化合物 (I-2) を得ることができる。本反応では THF、アルコール類、ジクロロメタン等、反応に不活性な溶媒が用いられ、化
- 25

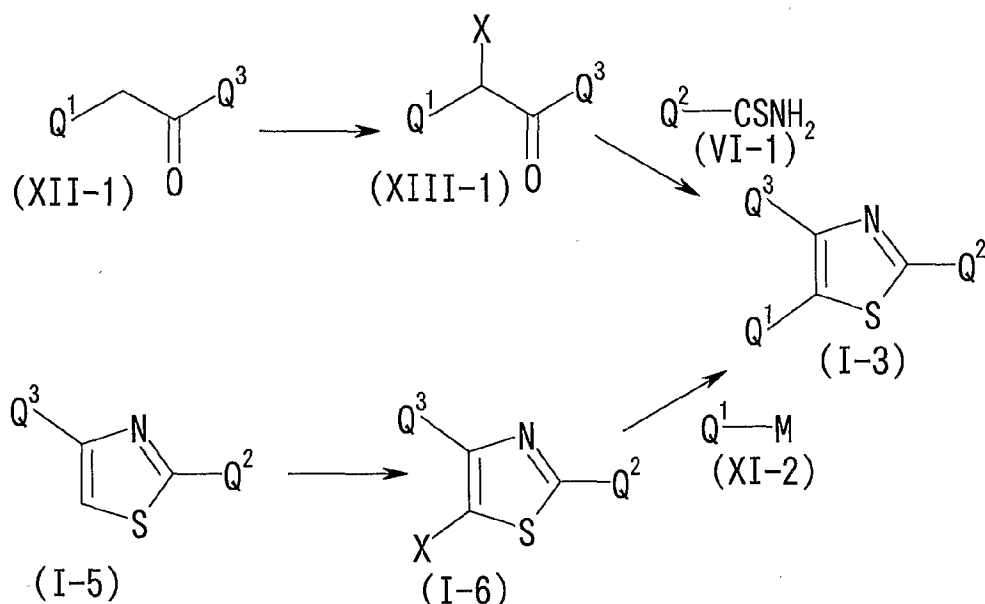
化合物 (V-2) は化合物 (V I-2) の 0.2 ないし 2 当量、好ましくは 1.0 ないし 1.5 当量使用される。反応温度は 0℃～150℃、好ましくは 20℃～120℃である。

また、化合物 (I-2) は、化合物 (V I I-2) と化合物 (V I I I-2) を
5 經由するか、化合物 (V I I-2) と化合物 (I X-2) を經由する方法によっても合成することができる。すなわち自体公知の方法、たとえばジャーナルオブインディアンケミカルソサイアティ(Journal of Indian Chemical Society)、37 巻、773-774 頁、1960 年またはテトラヘドロン(Tetrahedron)、56 巻、3161-3165 頁、2000 年の方法に準じて化合物 (V-2) をチオシアネート化合物 (V I I-2)、さらにプロモチアゾール (V I I I-2) に変換でき、自体
10 公知の反応、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)、41 巻、1707-1710 頁、2000 年に記載の方法またはこれに準じた方法によって別途調製した化合物(X I-2)(M は金属を示す)とカップリングして化合物 (I-2) を得ることができる。

15 さらに化合物 (V I I-2) から自体公知の反応、例えばジャーナルオブインディアンケミカルソサイアティ(Journal of Indian Chemical Society)、32 巻、427-430 頁、1955 年に記載の方法またはこれに準じた方法によって化合物 (I X-2) を經由して化合物 (I-2) を得ることもできる。化合物 (I-2) はまた自体公知の反応、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron
20 Letters)、41 巻、1707-1710 頁、2000 年に記載の方法またはこれに準じた方法によって Q¹、Q²、Q³ の官能基を変換させることもできる。具体的には Q¹、Q³ のアシル化、アルキル化や Q² のハロゲン化などを含む。

製造法 3

化合物 (I-3) は次式で示される反応によって製造することができる。



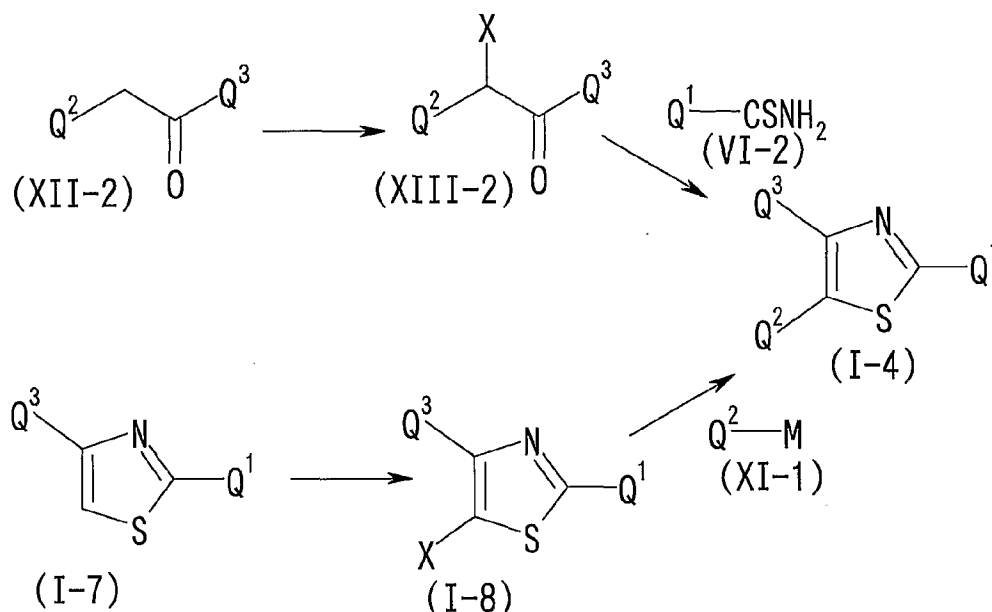
(式中、各記号は前記と同意義である)

化合物 (I-3) は化合物 (XII-1) を原料として得られる化合物 (XIII-1) と、前記の方法で得られる化合物 (VI-1) とを縮合することによっても得ることができる。化合物 (XII-1) は、シンセシス(Synthesis)、705-706 頁、1975 年あるいはジャーナルオブケミカルアンドエンジニアリングデータ(Journal of Chemical and Engineering Data)、19 巻、392-393 頁、1974 年あるいは特開平 5-345772 の方法に準じて合成することができる。化合物 (XIII-1) は化合物 (XII-1) を原料として、前記化合物 (I-1) から化合物 (V-1) を得た方法に準じて得ることができる。さらに、化合物 (XIII-1) と化合物 (VI-1) の縮合反応は、化合物 (V-1) と化合物 (VI-1) の縮合反応に準じて反応させることができる。

一方、前述の方法で得られるチアゾール環 5 位が無置換の化合物 (I-5) を原料として、新実験化学講座 14 巻 331 頁 (丸善) 記載の方法によりハロゲン化反応を行い、5 位がハロゲン化された化合物 (I-6) を得、化合物 (XII-1) から化合物 (I-1) への方法に準じ化合物 (XI-2) を用いて置換反応を行い、化合物 (I-3) を得ることもできる。

製造法 4

化合物 (I-4) は次式で示される反応によって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である)

化合物 (I-4) は化合物 (XII-2) を原料として得られる化合物 (XII-2) と、前記の方法で得られる化合物 (VI-2) とを縮合することによっても得ることができる。化合物 (XII-2) は、シンセシス(Synthesis)、705-706 頁、1975 年あるいはジャーナルオブケミカルアンドエンジニアリングデータ(Journal of Chemical and Engineering Data)、19 巻、392-393 頁、1974 年あるいは特開平 5-345772 の方法に準じて合成することができる。化合物 (XIII-2) は化合物 (XII-2) を原料として、前記化合物 (I-1) から化合物 (V-1) を得た方法に準じて得ることができる。さらに、化合物 (XIII-2) と化合物 (VI-2) の縮合反応は、化合物 (V-1) と化合物 (VI-1) の縮合反応に準じて反応させることができる。

一方、前述の方法で得られるチアゾール環 5 位が無置換の化合物 (I-7) を原料として、新実験化学講座 14 巻 331 頁 (丸善) 記載の方法によりハロゲン化反応を行い、5 位がハロゲン化された化合物 (I-8) を得、化合物 (VI-1) から化合物 (I-1) への方法に準じ化合物 (XI-1) を用いて置

換反応を行い、化合物（I-4）を得ることもできる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段
5 例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。
10

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
15

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
20
25

ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等）、フェニル、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、
5 フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*tert*-ブチル等）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-10} アリー
10 ル（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム
15 ム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物
（I）を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、
20 15巻、1977年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により
25 反応溶液から単離、精製することができる。

化合物（I）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記

の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及び
5 それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物（I）は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）等で標識されていてもよい。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自
10
15
20
25

体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

- 5 化合物 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)、(I-7)、(I-8)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)、(Ia3)、(Ia4)、(Ib)、(Ib1)、(Ib2)、(Ib3)、(Ib4)、(Ic1) および (Ic2) [以下本発明の化合物という] は医薬
- 10 として優れた効果を有しており、特にステロイド $C_{17,20}$ リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。本発明の化合物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）に対して、例えば (i) アンドロゲンあるいはエストロゲン低下薬、(ii) アンドロゲンあるいはエストロゲンに関連する疾病、例えば (1) 悪性腫瘍（例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌など）の原発癌、およびこれら
- 15 の転移、再発、(2) それらの癌に伴う諸症状（例えば、痛み、悪液質など）、(3) 性ホルモン依存性疾患（前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群など）のような各種疾病の治療および予防薬として有用である。

- 本発明の化合物は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製
- 20 剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤および療法としては、例えば「性ホルモン剤（ホルモン系薬剤）」、「アルキル化剤」、「代謝拮抗剤」、「抗癌性抗生物質」、「植物アルカロイド」、「免疫療法剤」、「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等（以下、併用薬物と略記する）が挙げられるが、これらに限定されるもの
- 25 ではない。また、併用に加え、本発明の化合物と他の併用が好ましい薬効（具体的には後述する種々の薬効）を有する化合物とを同一製剤に含めるように製し、合剤とすることもできる。

該「性ホルモン剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチイミド、LHRH受容体調節薬〔LHRH受容体アゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸リュープロレリン等）、LHRH受容体アンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクス等）〕、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド等）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、コルチゾール、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリウムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾール等）等が挙げられる。

該「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、

トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン等が挙げられる。

該「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シ
5 タラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル等）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブ
ロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、ク
ラドリビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタ
10 チン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン等が挙げられる。

該「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイ
シンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレ
オマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、
15 塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタ
チン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾ
ルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等が挙げられる。

該「植物アルカロイド」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、
硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、バク
20 リタキセル、ビノレルビン等が挙げられる。

該「免疫療法剤（BRM）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、
シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、
マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイ
エチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバ
25 ミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール等が挙げられる。

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでも

よく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) など〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) - 1、IGF - 2 など〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF - 10 など〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL - 2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など〕などが挙げられる。

15 該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、HER2 (ハレグリン受容体)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体 - 1 または FGF 受容体 - 2 などが挙げられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、セツキシマブをはじめとする EGF 受容体抗体、ハーセプチンをはじめとする HER2 抗体などの細胞増殖因子およびその受容体に対する抗体、イレッサ (EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬)、TAK - 165 (HER2 チロシンキナーゼ阻害薬)、GW2016 (EGF 受容体 / HER2 チロシンキナーゼ阻害薬) などのチロシンキナーゼ阻害薬および細胞増殖因子やその受容体の発現を抑制するリボザイム、アンチセンス医薬などが挙げられる。

前記の薬剤の他に、L - アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、

トポイソメラーゼ I 阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼ II 阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミン D 類など）、血管新生阻害薬、 α -ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）なども用いることができる。

- 5 また、本発明の化合物を投与する化学療法とともに、例えば除瘤術を含む手術、温熱療法、放射線療法等の化学療法以外の療法を併用することもできる。

- 特に、本発明の化合物は LHRH 受容体調節薬（LHRH モジュレーター）例えば LHRH 受容体アゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸リュープロレリン等）あるいは LHRH 受容体アンタゴニスト（例えば、ガニ
10 レリクス、セトロレリクス、アバレリクス等）と併用することにより、より効果的に血中のアンドロゲンあるいはエストロゲンを除去することができる。

- 本発明の化合物はステロイド C_{17,20} リアーゼに対する選択性が高く、CYP 3A4 等の薬物代謝酵素に影響を与えることなく血中アンドロゲン濃度を低下させる。また、CYP 3A4 等の薬物代謝酵素への影響は少ないことから併用薬の
15 制限の少ない安全な薬剤として用いることができる。

- 化合物（I）と併用薬物との併用に際しては、化合物（I）と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物（I）と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ
20 等により適宜選択することができる。

- 化合物（I）と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（I）と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）化合物（I）と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）化合物（I）と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の
25 製剤の同一投与経路での同時投与、（3）化合物（I）と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）化合物（I）と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与

経路での同時投与、(5) 化合物 (I) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、化合物 (I) →併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

- 5 医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。
- 10 賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。
- 15 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例えば、ツイーン (Tween) 80, HCO 60, ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリ
- 20 コール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエ

タノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、製剤中の本発明の化合物の含有割合は通常0.1～100% (w/w) である。具体例を以下に示す。

(1) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：

本発明の化合物に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的とするコーティングを行うことにより製造することができる。

(2) 注射剤：

本発明の化合物を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

(3) 座剤：

本発明の化合物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、

高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類など）、中級脂肪酸（例えば、ミグリオール類など）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

- 5 これらの製剤における本発明の化合物の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常0.01～50%配合される。

- 前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物の有効量として、通常、約0.001ないし約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1ないし約40mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.5ないし約20mg/kg体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定
- 10 されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

- 前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内などへの投与を含む。
- 20

- 前記医薬製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、
- 25 1日1ないし数回（特に1日2ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、徐放性の製剤として投与することや長時間かけて点滴静注することも可能である。

本発明は、さらに下記の参考例、実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。また、以下の参考例、実施例においてカラムクロマトグラフィー用充填剤にはメルク社シリカゲル 60(70-230 または 230-400 メッシュ)を用いた。融点はヤナコ MP-J3 を用いて測定した。¹H NMR スペクトルはテトラメチルシランを内部基準としてバリアン社 Gemini-200(200MHz)または MERCURY(300MHz)を用いて測定した。実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット, d : ダブルレット, t : トリプレット, q : クワルテット, dd : ダブルダブルレット, dt : ダブルトリプレット, m : マルチプレット, br : 幅広い, J : カップリング定数, 室温 : 20 ~ 30 °C, DMF : ジメチルホルムアミド, THF : テトラヒドロフラン。

参考例 1

(2', 4' -ジメチル)フェニル-2-プロモアセトフェノン(1)

(2', 4' -ジメチル)-2-アセトフェノン (14.8 g, 100 mmol) を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、臭化銅 (45.0 g, 200 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。冷却後固形物を濾去し、濾過液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。イソプロピルエーテルから粉末化させて標記化合物 (11.9 g, 52 %) を得た。

元素分析値 C₁₀H₁₁OBr として

20 C(%) H(%)

計算値 : 52.89 ; 4.88

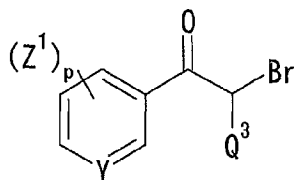
実測値 : 52.69 ; 4.90

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.37(3H, s), 2.52 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.11(1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.0 Hz).

25 参考例 2

市販のアセチルベンゼン誘導体もしくはアセチルピリジン誘導体を原料として参考例 1 に記載した方法に従い製造される化合物例を表 1 に示す。

〔表 1〕



| 化合物 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | Y | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-----------|--------------------------------|----------------|---|-----------|------------|
| 1 | 2,4-ジメチル | 水素 | C | 52 | 36-38 |
| 2 | 2-ヒドロキシ | 水素 | C | 65 | 40-42 |
| 3 | 4-ヒドロキシ | 水素 | C | 100 | 124-126 |
| 4 | 3,4-ジメチル | 水素 | C | 59 | 56 |
| 5 | 2,4-ジフルオロ | 水素 | C | 90 | oil |
| 6 | 2,4-ビストリフルオロメチル | 水素 | C | 94 | 50-52 |
| 7 | 4-トリフルオロメチル | 水素 | C | 86 | 56-57 |
| 8 | 水素 | メチル | C | 93 | liq. |
| 9 | 4-フルオロ | メチル | C | 76 | liq. |
| 10 | 2-フルオロ | メチル | C | 88 | liq. |

参考例 3

5 4'-(ジベンジルスルファモイル)-2-ブロモアセトフェノン(11)

- J. Med. Chem., (2000), 43, 214-223 記載の方法にて 4-アセチルベンゼンスルホン酸から調製した 4'-(ジベンジルスルファモイル)アセトフェノン (1.89 g, 5.0 mmol) をクロロホルム(10ml)に溶解し、臭素 (0.80 g, 5.0 mmol) をクロロホルム(5ml)に溶解した溶液を室温で 10 分で滴下し、40 分攪拌した。クロロホルムを減圧濃縮し、少量のジエチルエーテルから再結晶して標記化合物 (1.92g, 86 %) を得た。

元素分析値 C₂₁H₂₁NO₃SBr として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 56.38 ; 4.73 ; 3.13

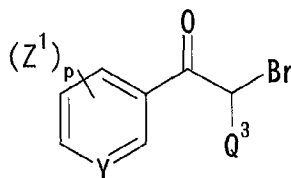
実測値 : 56.61 ; 4.85 ; 3.40

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 4.38 (4H, s), 4.46 (2H, s), 7.03- 7.27 (10H, m).

参考例 4

市販のアセチルベンゼン誘導体もしくはアセチルピリジン誘導体を原料として参考例 3 に記載した方法に従い製造される化合物例を表 2 に示す。

〔表 2〕



| 化合物 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | Y | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-----------|--------------------------------|----------------|---|-----------|------------|
| 11 | 4-ジベンジルスルファモイル | 水素 | C | 86 | 89 |
| 12 | 4-メチルスルホニル | 水素 | C | 90 | 126 |
| 13 | 4-メチルスルファモイル | 水素 | C | 74 | 140 |

参考例 5

4-メチルニコチノニトリル(14)

特開平 7-10841 号を参照し、2,6-ジクロロ-4-メチルニコチノニトリル (Mabridge 社製) (17.0 g, 90.9 mmol) をメタノール(450 ml)に溶解し、10% Pd-C(1.7g, 10wt.%)、及び酢酸ナトリウム (15.2g, 186 mmol) を加え、室温で水素加圧下 16 時間攪拌した。触媒等を濾去したのち、溶媒を減圧濃縮し、ジクロロメタン(300 ml)-5%重曹水(200 ml)で分液した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、少量のイソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物 (9.2 g, 86 %)

を得た。

昇華性

元素分析値 $C_7H_6N_2$ として

C(%) H(%) N(%)

5 計算値 : 71.17 ; 5.12 ; 23.71

実測値 : 71.19 ; 5.40 ; 23.88

1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 2.58 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.80 (1H, s).

参考例 6

10 3-アセチル-4-メチルピリジン(15)

化合物(14) (2.0 g, 16.9 mmol) のエーテル(13 ml)溶液に、氷冷下ヨウ化メチルマグネシウム-エーテル溶液 (18.2 ml, 27.4 mmol) を加えた。反応液を 50°C に加熱して 1 晩攪拌した後再び氷冷し、5%塩酸 (400 ml) を加えた。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色油状物 (1.26 g, 55%) を得た。

15 1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 2.57 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.95 (1H, s).

20 参考例 7

3-(2-ブロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩(16)

3-アセチルピリジン (5.00 g, 41.3 mmol) の酢酸 (100 ml) 溶液に 47% 臭化水素酸 (7.10 ml, 41.3 mmol) を加えた後、氷冷下臭素 (2.12 ml, 41.3 mmol) の酢酸 (50 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を 80°C に加熱して 1 時間攪拌し、冷却後析出した結晶を濾過してエタノール-酢酸エチルで洗浄し減圧下に乾燥して白色結晶を得た。

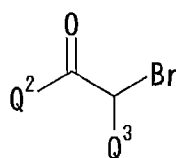
25 融点 228°C

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, DMSO-d_6) δ : 5.08 (2H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 5.6 Hz), 8.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.33 (1H, s).

参考例 8

- 5 化合物(15)、および 3-プロピオニルピリジン为原料として参考例 7 に記載した方法に従い製造される化合物を表 3 に示す。

〔表 3〕



| 化合物番号 | Q^2 | Q^3 | 収率(%) | 融点(°C) |
|-------|---------------|-------|-------|---------|
| 17 | 3-(4-メチルピリジル) | 水素 | 70 | アモルファス |
| 18 | 3-ピリジル | メチル | 80 | 148-150 |

10 参考例 9

4-クロロニコチンアルデヒド(19)

- 4-クロロピリジン (25.0 g, 0.22mol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を、アルゴン雰囲気下 -78°C で 1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (179 ml, 0.29mol) とジイソプロピルアミン (33.4 g, 0.33 mol) から調製したリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) 中に滴下した。30 分間攪拌後、DMF(19.3 g, 0.26 mol)を添加し、室温まで徐々に昇温した。反応液を酢酸エチル (200 ml) $-5\%\text{NH}_4\text{Cl aq.}$ (300 ml) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去し、粗製の表記化合物 (27 g, 86%) を油状物として得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 7.45 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 9.05 (1H, s), 10.51 (1H, s).

参考例 10

4-クロロニコチノニトリル(20)

化合物(19) (27.0g, 0.19mol)と塩酸ヒドロキシルアミン(13.01g, 0.19mol)と酢酸ナトリウム(15.6g, 0.19mol)をメタノール(100ml)に懸濁し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をクロロホルム(100ml)に溶解し、オキシ塩化リン(125g)を添加して3時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣を水(200ml)に加え、炭酸ナトリウムにてpH=7とした。酢酸エチル(200 ml x 2回)で抽出し、有機層を乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去し表記化合物(18 g, 68%)を得た。

10 ¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 7.52 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.0Hz), 8.87 (1H, s) .

参考例 11

4-メトキシニコチノニトリル (21)

化合物(20) (2.77 g, 20.0 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、28%ナトリウムメチラート-メタノール溶液 (5.0g, 24.0mmol) を室温に加え、1 時間攪拌した。溶媒を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと氷食塩水で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を少量のイソプロピルエーテルから再結晶して表記化合物 (2.3g, 86 %) を得た。

20 元素分析値 C₇H₈N₂O として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 62.68 ; 4.51 ; 20.88

実測値 : 62.74 ; 4.69 ; 20.59

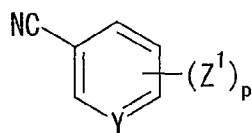
¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 4.02(3H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.8 Hz),
25 8.65(1H, d, J =5.8Hz), 8.69(1H, s).

参考例 12

化合物(20)を原料として参考例 11 に記載した方法に従い製造される化合物例

を表4に示す。

〔表4〕



| 化合物番号 | (Z¹) _p | Y | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-------|-------------------|---|--------|---------|
| 21 | 4-メトキシ | N | 86 | 110-112 |
| 22 | 4-イソプロポキシ | N | 90 | 48 |
| 23 | 4-ジメチルアミノ | N | 90 | 82-83 |
| 24 | 4-メチルチオ | N | 90 | アモルファス |

5 参考例 13

4-ビニルニコチノニトリル(25)

- 化合物(20) (1.00 g, 7.21 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にトリブチル (ビニル) すず (2.50 ml, 8.65 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.40 g, 0.58 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下
- 10 120°Cで1時間攪拌後、反応液を氷水にあげ酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色粉末 (0.93 g, 99 %) を得た。

融点 56-57°C

- 15 ¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 5.80 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 17.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.85 (1H, s).

参考例 14

4-エチルニコチノニトリル(26)

- 20 化合物(25) (0.73 g, 5.61 mmol) を酢酸エチル (15 ml) に溶解させ、10%

パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下常温常圧で 2 時間攪拌し、水素添加した。反応液をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルと食塩水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物 (0.62 g, 84 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.89 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.80 (1H, s).

参考例 15

10 4-メチルピリジン-3-カルボチオアミド(27)

化合物(14) (9.2 g, 77.9 mmol) のジメチルホルムアミド (500 ml) 溶液にトリエチルアミン (800mg, 7.79mmol; 10mol%) を加え、硫化水素ガスを導入しながら室温で 16 時間攪拌した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンと食塩水で分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を少量の酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (10.2 g, 86 %) を得た。

元素分析値 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ として

| C(%) | H(%) | N(%) |
|------|------|------|
|------|------|------|

計算値 : 55.24 ; 5.30 ; 18.40

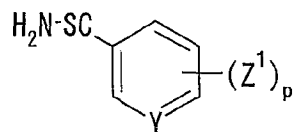
20 実測値 : 55.38 ; 5.42 ; 18.43

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 2.49(3H, s), 7.13 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.28 (1H, brs), 7.86 (1H, brs), 8.39 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.49(1H, s).

参考例 16

市販もしくは合成したニコチノニトリル誘導体 (化合物(21-24), (26))、もしくは市販のシアノベンゼン誘導体を原料として参考例 15 に記載した方法に従い製造される化合物を表 5 に示す。

〔表 5〕



| 化合物 番号 | (Z ¹) _p | Y | 収率 (°C) | 融点 (°C) |
|-----------|--------------------------------|---|------------|------------|
| 27 | 4-メチル | N | 86 | 106-108 |
| 28 | 4-メトキシ | N | 41 | 155-157 |
| 29 | 4-イソプロポキシ | N | 51 | 115 |
| 30 | 4-ジメチルアミノ | N | 44 | 140-143 |
| 31 | 4-メチルチオ | N | 69 | 180-182 |
| 32 | 4-エチル | N | 100 | 149-150 |
| 33 | 4-ヒドロキシ | C | 53 | 195-196 |
| 34 | 2,4-ジフルオロ | C | 36 | 127-129 |
| 35 | 2-クロロ | C | 11 | アモルファス |
| 36 | 3,4-ブタジエニレン | N | 59 | 205-207 |
| 37 | 3-スルファモイル | C | 36 | 127-129 |
| 38 | 4-フルオロ | C | 22 | 151-152 |
| 39 | 4-スルファモイル | C | 71 | アモルファス |

参考例 17

4-クロロフェニルアセチル チオシアネート(40)

- 5 4-クロロフェニルアセチルブロマイド (12.2g, 52.3 mmol) をエタノール (50ml) に懸濁し、60℃-70℃に加熱し、KSCN (5.59g, 57.5 mmol) の水溶液 (10ml) を少しずつ加え、添加後80℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間放置し、水 (150ml) を加え析出した固体を濾取した。残渣を水 (150ml) で2回洗浄し、減圧下乾燥して表記化合物 (10.1g, 91 %) を得た。

10 参考例 18

4-(4-クロロフェニル)-2-ブロモ-1,3-チアゾール(41)

化合物(40) (2.1g, 10.0 mmol) を酢酸 (10ml) に懸濁し、47% HBr-酢酸 (1ml) を添加し、80℃にて2時間加熱撹拌した。減圧下濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルと5% NaHCO₃aq. で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を
5 合わせて飽和食塩水で洗浄した後乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて濾取し、表記化合物 (1.2g, 44 %) を得た。

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 5.6 Hz).

10 参考例 19

4-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-チアゾール(42)

化合物(40) (10.9mg, 52.2 mmol) を酢酸 (50ml) に懸濁し、50% 硫酸 (15ml) を60℃にて滴下し、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を氷 (200g) に加えた。析出した結晶を濾取し、水 (200ml) で2回洗浄し、減圧下
15 乾燥して表記化合物 (10.1g, 91 %) を得た。

融点 230-233℃

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 6.28 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=7.0Hz), 7.52 (2H, d, J =7.0 Hz), 11.46 (1H, brs).

参考例 20

20 4-(4-クロロフェニル)-[2-(4-クロロピリジン-3-イル)]-1,3-チアゾール(43)

化合物(19)の合成例にしたがって、4-クロロピリジン (1.14g, 10.0 mmol) と LDA (12 mmol) とを反応させ得られた反応液に、ZnCl₂ (1.63g, 12.0 mmol) を添加し、-78℃にて10分間撹拌し、化合物(41) (548mg, 2.0 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (580mg, 0.5 mmol) を
25 加えて室温で30時間撹拌した。酢酸エチルと NH₄Cl aq. で分配し、酢酸エチル層を NH₄Cl aq. で1回洗浄した。抽出液を乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表記化合物

(250mg, 40 %) を得た。

融点 149-150°C

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 7.17 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 7.63
- 7.67(1H, m), 7.84 (2H, d, J =8.0 Hz), 8.59 (1H, d, J=6.0Hz),
5 9.11(1H, s).

実施例 1

4-(2,4-ジメチルフェニル)-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)]-1,3-チアゾール 1
塩酸塩(44)

化合物(1) (227 mg, 1.0 mmol)、化合物(27) (152 mg, 1.0 mmol)、エタ
10 ノール (3 ml) の混合物を 6 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧下に留去
し、得られた残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。有機層を乾燥
(MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去し、4N 塩酸/酢酸エチルから再結晶して一塩
酸塩の結晶 (220 mg, 69 %) を得た。

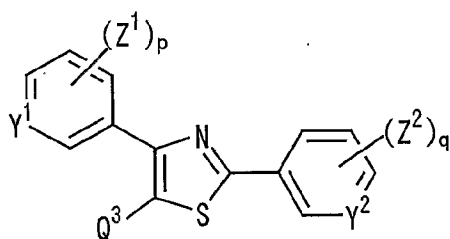
融点 148-150°C

15 ¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.83 (3H, s),
7.10-7.17 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=7.6Hz), 7.96 (1H, d, J =5.8 Hz),
8.10(1H, s), 8.79(1H, d, J =5.8 Hz), 9.22(1H, s).

実施例 2

市販もしくは合成した α-プロモケトン誘導体 (化合物(1-13),(16-18)) と市
20 販もしくは合成したチオアセトアミド誘導体 (化合物(27-39)) を原料として実
施例 1 に記載した方法に従い製造される化合物例を表 6 ないし表 12 に示す。

〔表6〕



| 化合物 | | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|-----|---------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _q | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) | (°C) |
| 45 | 4-フェニル | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 82 | 238-241 |
| 46 | 4-ニトロ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 92 | 267-271 |
| 47 | 4-ブromo | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 71 | 213-216 |
| 48 | 3-ニトロ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 91 | 238-241 |
| 49 | 3-メトキシ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 83 | 231-233 |
| 50 | 2-メトキシ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 81 | 242-243 |
| 51 | 2,4-ジメトキシ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 70 | 224-225 |
| 52 | 4-フェニル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 83 | 94-95 |
| 53 | 4-ブromo | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 93 | 69-71 |
| 54 | 2,5-ジメトキシ | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 79 | 223-226 |
| 55 | 4-ジエチルアミ ノ | 水素 | 水素 | C | N | | 65 | 76-77 |
| 56 | 2,4-ジメチル | 水素 | 水素 | C | N | HCl | 78 | 152 |
| 57 | 2,4-ジメチル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 33 | 152 |
| 58 | 4-フルオロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 81 | 52-53 |

〔表7〕

| 化合物 | | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|-----|---------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _a | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) | (°C) |
| 59 | 4-ニトロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 80 | 165-167 |
| 60 | 3-ニトロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 70 | 178-183 |
| 61 | 3-メトキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 70 | 140-145 |
| 62 | 2-メトキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 42 | 176-180 |
| 63 | 4-メチル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 58 | 184 |
| 64 | 4-メトキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 40 | 93-95 |
| 65 | 3-クロロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 65 | 140-143 |
| 66 | 2-クロロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 82 | 87-90 |
| 67 | 3,4-ジメチル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 47 | 123 |
| 68 | 4-ヒドロキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 40 | 117-119 |
| 69 | 4-エトキシカ ルボニル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 69 | 168-170 |
| 70 | 4-ジエチルア ミノ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 91 | 105-110 |
| 71 | 3-メチルカル バモイル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 89 | 132-133 |

〔表 8〕

| 化合物 | | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|-----|------------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _q | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) | (°C) |
| 72 | 4-トリフルオ ロメチル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 60 | 144-145 |
| 73 | 3,4-ブタジエ ニレン | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 77 | 107 |
| 74 | 4-クロロ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 38 | 119 |
| 75 | 水素 | メチル | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 34 | 75 |
| 76 | 2,5-ジメトキ シ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 52 | 154-157 |
| 77 | 2,4-ジメトキ シ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 46 | 157-160 |
| 78 | 4-フルオロ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 44 | 129 |
| 79 | 4-フルオロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 67 | 100-102 |
| 80 | 水素 | メチル | 4,5-ブタジエ ニレン | C | N | | 47 | アモル ファス |
| 81 | 水素 | メチル | 水素 | N | N | | 31 | 146-147 |
| 82 | 水素 | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 36 | 150-152 |
| 83 | 3,4-ジクロロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 41 | 146-148 |
| 84 | 4-フルオロ | 水素 | 4-メトキシ | C | N | | 17 | 184 |
| 85 | 2,4-ジメチル | 水素 | 4-メトキシ | C | N | HCl | 16 | 154 |
| 86 | 水素 | メチル | 4-メチル | C | N | | 13 | 65 |
| 87 | 水素 | メチル | 水素 | C | N | | 24 | 80 |
| 88 | 4-ヒドロキシ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 72 | 218 |

〔表9〕

| 化合物 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _g | Y ¹ | Y ² | 塩 | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-----------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------|----------------|------|-----------|------------|
| 89 | 4-メチルスルフ アモイル | 水素 | 4,5-ブタジエ ニレン | C | N | | 24 | アモル ファス |
| 90 | 3,4-エチレンジ オキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 54 | 148-150 |
| 91 | 4-フルオロ | メチル | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 16 | 84 |
| 92 | 4-フルオロ | メチル | 4-メチル | C | N | | 21 | 82 |
| 93 | 2-フルオロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 81 | 155-158 |
| 94 | 3-フルオロ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HBr | 64 | 160-163 |
| 95 | 4-アセトキシ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 97 | 116-118 |
| 96 | 2,4-ビストリフ ルオロメチル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 67 | 102-103 |
| 97 | 3,4-エチレンジ オキシ | 水素 | 4-メトキシ | C | N | | 52 | 152 |
| 98 | 水素 | エトキ シカル ボニル | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 46 | oil |
| 99 | 4-フルオロ | メチル | 水素 | C | N | | 31 | 136 |
| 100 | 4-フルオロ | 水素 | 4-ジメチルア ミノ | C | N | 2HCl | 78 | 189-192 |
| 101 | 4-フルオロ | 水素 | 4-メチルチオ | C | N | HCl | 64 | 195-199 |
| 102 | 水素 | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | N | N | 2HCl | 76 | 171-173 |

〔表 10〕

| 化合物 | | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|------|-----|------------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _q | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) | (°C) |
| 103 | 4-メチル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 65 | 98 |
| 104 | 2-メトキシ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 28 | 106 |
| 105 | 3,4-エチレン ジオキシ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 58 | 87 |
| 106 | 2,4-ジメトキシ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 22 | 88 |
| 107 | 3,4-ジメチル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 53 | 78 |
| 108 | 2,4-ジフルオ ロ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 21 | 89 |
| 109 | 2,4-ビストリ フルオロメチ ル | 水素 | 4-メチル | C | N | HCl | 27 | 155 |
| 110 | 3-メトキシ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 35 | アモル ファス |
| 111 | 3-ニトロ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 61 | 149 |
| 112 | 4-エトキシ カルボニル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 62 | 116 |
| 113 | 3-フルオロ | 水素 | 4-メチル | C | N | | 37 | 136 |
| 114 | 2-クロロ | 水素 | 4-メチル | C | N | HCl | 44 | 136 |
| 115 | 4-トリフル オロメチル | 水素 | 4-メチル | C | N | HBr | 48 | 128 |
| 116 | 4-フルオロ | 水素 | 4-エチル | C | N | HBr | 74 | 233-235 |
| 117 | 4-フルオロ | 水素 | 4-(ベンジル メチル)アミノ | C | N | 2HCl | 64 | 204-205 |

〔表 1 1〕

| 化合物 | | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|-----|---------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _q | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) | (°C) |
| 118 | 4-ジベンジル スルファモイル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 74 | 130 |
| 119 | 4-ジベンジル スルファモイル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 45 | 160 |
| 120 | 3-アセチルア ミノ | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | HCl | 70 | 154-155 |
| 121 | 水素 | 水素 | 4-メチル | N | N | | 32 | 110 |
| 122 | 4-メチルスル ファモイル | 水素 | 4-トリフルオ ロメチル | C | N | | 63 | 197 |
| 123 | 4-メチルスル ファモイル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 46 | 164 |
| 124 | 4-フルオロ | 水素 | 4-イソプロ ポキシ | C | N | | 64 | 114 |
| 125 | 4-メチル スルホニル | 水素 | 4-メチル | C | N | | 51 | 167 |
| 126 | 2-フルオロ | メチル | 4-メチル | C | N | | 39 | 95 |
| 127 | 3,4-ブタジエ ニレン | 水素 | 4-メチル | C | N | | 63 | 116 |
| 128 | 3-メトキシ | 水素 | 4-イソプロポ キシ | C | N | | 55 | 74-76 |
| 129 | 水素 | 水素 | 水素 | N | N | HBr | 64 | 195-198 |
| 130 | 4-メチルスル ファモイル | 水素 | 水素 | C | N | HCl | 58 | 211-213 |
| 131 | 4-メチル スルホニル | 水素 | 水素 | C | N | HBr | 74 | 220-223 |

〔表 1 2〕

| 化合物 | | | | | | 収率 | 融点 |
|-----|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|------------|
| 番号 | (Z ¹) _p | Q ³ | (Z ²) _q | Y ¹ | Y ² | 塩 | (%) (°C) |
| 132 | 4-ヒドロキシ | 水素 | 4,5-ブタジエニレン | C | N | | 79 142 |
| 133 | 4-フルオロ | 水素 | 4,5-ブタジエニレン | C | N | | 33 95 |
| 134 | 4-メチル | 水素 | 2-クロロ | N | C | | 90 111-112 |
| 135 | 4-メチル | 水素 | 4-スルファモイル | N | C | | 54 192-195 |
| 136 | 水素 | 水素 | 4-フルオロ | N | C | HBr | 84 225-227 |
| 137 | 4-メチル | 水素 | 4-フルオロ | N | C | HCl | 93 180-183 |
| 138 | 4-メチル | メチル | 4-スルファモイル | N | C | | 50 202-204 |
| 139 | 4-メチル | 水素 | 2,4-ジフルオロ | N | C | HBr | 82 225-230 |

実施例 3

エチル 5-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチン酸 (140)

- 5 アルゴン雰囲気下、化合物(41) (0.25 g, 0.91 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を -78°C に冷却し 1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (0.57 ml, 0.91 mmol) を加えた。-78°C で 30 分間攪拌後、反応液に塩化亜鉛 (0.12 g, 0.91 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えた。反応液を室温に戻して 30 分間攪拌後、5-ブロモニコチン酸エチル (0.21 g, 0.91 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.16 g, 0.14 mmol) を加え、75°C に加熱して 2 時間攪拌した。冷却後反応液を氷水に
- 10 あけ、酢酸エチルと食塩水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-*n*-ヘキサンから結晶化して白色結晶 (0.16 g, 51 %) を得た。

融点 132-135 °C

元素分析値 $C_{17}H_{13}ClN_2O_2S$ として

5 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 59.21 ; 3.80 ; 8.12

実測値 : 59.15 ; 3.66 ; 7.97

1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.49 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.41 (1H, s).

実施例 4

メチル 3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチン酸 (141)

アルゴン雰囲気下、化合物(43) (6.0 g, 20.0 mmol)、トリエチルアミン (5.32 g, 52.6 mmol) および酢酸パラジウム (930mg, 4.0 mmol)、dppf (2.22g, 4.0 mmol) を DMF (80 ml) -メタノール (40 ml) に溶解し、一酸化炭素雰囲気下、70 °Cで 40 時間した。溶媒を留去し、冷却後反応液を酢酸エチルと重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-*n*-ヘキサンから結晶化して白色結晶 (4.71 g, 69 %) を得た。

融点 92-94 °C

元素分析値 $C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$ として

25 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 58.09 ; 3.35 ; 8.47

実測値 : 58.23 ; 3.56 ; 8.58

1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 3.83(3H, s), 7.41(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55

(1H, d, J=4.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.4 Hz), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 9.05 (1H, s).

実施例 5

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-4-イル}モル
5 ホリン(142)

化合物(43) (120mg, 0.40mmol)、よう化ナトリウム (156mg, 0.40mmol) に
モルホリン(5ml)を加えた。反応液を 80℃に加熱して6時間攪拌した。溶媒を
減圧下に留去し、得られた残渣を酢酸エチルと重曹水で分配した。水層を酢酸エ
チルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 (MgSO₄) したのち溶媒を減圧下に留去し
10 た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン
から結晶化して白色結晶 (100mg, 67 %) を得た。

融点 169 °C

元素分析値 C₁₉H₁₆ClN₃OS 0.5H₂O として

| | | |
|------|------|------|
| C(%) | H(%) | N(%) |
|------|------|------|

15 計算値 : 60.23 ; 4.52 ; 11.09

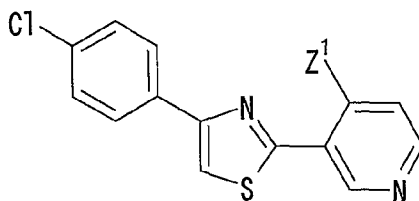
実測値 : 59.71 ; 4.58 ; 11.47

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 3.06 (4H, m), 3.88 (4H, m), 7.01 (1H, d, J
= 5.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.95
(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.14 (1H, s).

20 実施例 6

市販のアミン誘導体を原料として実施例 5 に記載した方法に従い製造される
化合物を表 13 に示す。

〔表 1 3〕



| 化合物番号 | Z ¹ | 収率(%) | 融点(°C) |
|-------|-----------------------------|-------|--------|
| 143 | 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾリジン | 30 | 198 |
| 144 | カルバモイルメチルアミノ | 40 | 202 |

実施例 7

- 5 2-{3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-4-イル}プロパン-2-オール (145)

化合物(141) (857mg, 2.5mmol) を無水テトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、氷冷下 2M MeMgI のエーテル溶液(3ml, 6.0mmol)を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと塩化アンモニウム水で分配し、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を合わせて乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表記化合物の白色結晶 (480mg, 61 %) を得た。

融点 146 °C

元素分析値 C₁₇H₁₆ClN₂OS として

15 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 61.72 ; 4.57 ; 8.47

実測値 : 61.98 ; 4.58 ; 8.55

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 1.55 (3H, s), 1.59 (3H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.93 (1H, s).

実施例 8

3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルイソニコチン
アミド (146)

- 化合物(141) (170mg, 0.5mmol) をメタノール(10ml)-1N NaOHaq. (10ml)に
溶解し、40°Cで1時間攪拌した。反応液の pH を 6 付近に調節し、析出した固体
5 を濾取した。これを減圧乾燥したのち WSC (117mg, 0.6mmol)、HOBt (85mg,
0.6mmol)、ジメチルアミン(27mg, 0.6mmol) と共にジメチルホルムアミド
(3ml)に溶解し 30°Cで2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと重曹水で分配し、
水層を酢酸エチルで抽出、有機層を合わせて乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下
に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表記化合物の白色結
10 晶 (120mg, 35 %) を得た。

融点 195°C

元素分析値 C₁₇H₁₄ClN₃O₂ S として

| | | |
|------|------|------|
| C(%) | H(%) | N(%) |
|------|------|------|

計算値 : 59.38 ; 4.10 ; 12.22

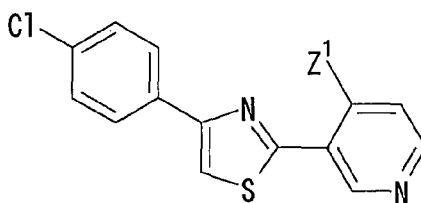
- 15 実測値 : 59.11 ; 4.17 ; 12.23

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.39 (1H, d, J
= 5.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.86 (2H, d, J =
7.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.17 (1H, s).

実施例 9

- 20 市販のアミン誘導体を原料として実施例 8 に記載した方法に従い製造される
化合物を表 1 4 に示す。

〔表 1 4〕



| 化合物番号 | Z ¹ | 収率(%) | 融点(°C) |
|-------|--------------------|-------|--------|
| 147 | カルバモイル | 24 | 201 |
| 148 | メチルカルバモイル | 30 | 205 |
| 149 | (4-ベンジルピペリジノ)カルボニル | 18 | アモルファス |

実施例 10

5 3-[5-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン (150)

化合物(74) (286mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、氷冷下、トリクロロイソシアヌル酸 (100mg, 0.4mmol) のジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、酢酸エチルと重曹水で分配し、
 10 水層を酢酸エチルで抽出、有機層を合わせて乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下に留去し、表記化合物の白色結晶 (190mg, 59 %) を得た。

融点 146 °C

元素分析値 C₁₅H₁₀Cl₂N₂S として

C(%) H(%) N(%)

15 計算値 : 56.09 ; 3.14 ; 8.72

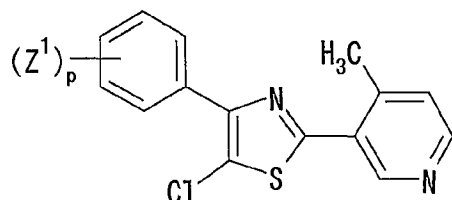
実測値 : 55.95 ; 3.13 ; 8.43

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.67 (3H, s), 7.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s).

20 実施例 11

化合物(104),(125)を原料として実施例 10 に記載したのと同様の方法に従い製造される化合物を表 1 5 に示す。

〔表 1 5〕



5

| 化合物番号 | (Z¹)ₚ | 塩 | 収率(%) | 融点(°C) |
|-------|--------------|-----|-------|--------|
| 151 | 2-メトキシ | HCl | 51 | 143 |
| 152 | 4-メチルスルファモイル | | 85 | 138 |

実施例 12

3-[5-フルオロ-4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-メチルピリジン (153)

10 化合物(103) (133mg, 0.5mmol) をアセトニトリル(5ml)に溶解し、Selectfloro™ (236mg, 0.6mmol) のアセトニトリル(3ml)溶液を加えた。反応液を加熱還流下で16時間攪拌し、酢酸エチルと重曹水で分配し、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を合わせて乾燥(MgSO₄)した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表記化合物の結晶(30mg, 15 21 %)を得た。

融点 96 °C

元素分析値 C₁₆H₁₃FN₂S として

C(%) H(%) N(%)

計算値: 67.58 ; 4.61 ; 9.85

20 実測値: 67.87 ; 4.77 ; 9.88

¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 2.69 (3H, s), 7.23-7.30 (3H,

m), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.84(1H, s).

実施例 13

4-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド (154)

- 5 化合物(119) (770mg, 1.3mmol) を濃硫酸(3.0ml)に溶解し、10℃で 0.5 時間攪拌した。反応液を氷水(50ml)に注入し、5%重曹水で中和したのち酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) で抽出、有機層を乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下に留去し、少量のジクロロメタンから再結晶して表記化合物の白色結晶 (260mg, 67 %) を得た。

10 融点 219℃

元素分析値 C₁₅H₁₃N₃O₂S₂ 0.25H₂O として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 53.63 ; 4.05 ; 12.51

実測値 : 53.81 ; 3.99 ; 12.22

- 15 ¹H-NMR (200Hz, CDCl₃) δ : 2.68 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.00 (1H, s).

実施例 14

- 化合物(118)を原料として実施例 13 に記載したのと同様の方法に従い製造される化合物として収率 52%で、
4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゼンスルホンアミド (155) を得ることができる。

融点 217℃

元素分析値 C₁₅H₁₀F₃N₃O₂S₂ 0.5H₂O として

- 25 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 45.68 ; 2.81 ; 10.65

実測値 : 45.94 ; 2.59 ; 10.84

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 7.43 (1H, s), 7.91-8.23 (5H, m), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.14 (1H, s).

実施例 15

4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}アニ
5 リン (156)

化合物(59) (0.61 g, 1.72 mmol) をギ酸(10 ml)に溶解し、Pd-C(0.06 g, 10 wt.%)を加え、水素雰囲気下常温常圧で 2 時間攪拌した。触媒等を濾去した後、ギ酸を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色結晶 (0.23 g, 42 %) を得た。

融点 71-72 °C

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ として

| | | |
|------|------|------|
| C(%) | H(%) | N(%) |
|------|------|------|

15 計算値 : 56.07 ; 3.14 ; 13.08

実測値 : 56.08 ; 3.09 ; 13.12

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 3.80 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.05 (1H, s) .

20 実施例 16

3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}アニ
リン (157)

実施例 15 に記載した方法と同様にして化合物(60) (1.00 g, 2.85 mmol) から無色アモルファス (0.94 g, quant.) を得た。

25 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ として

| | | |
|------|------|------|
| C(%) | H(%) | N(%) |
|------|------|------|

計算値 : 56.07 ; 3.14 ; 13.08

実測値 : 56.00 ; 3.23 ; 13.02

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, CDCl_3) δ : 3.64 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.19-7.35 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.04 (1H, s) .

5 実施例 17

N-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド (158)

氷冷下化合物(156) (0.20 g, 0.63 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液にピリジン (0.05 ml, 0.63 mmol) およびアセチルクロリド (0.04 ml, 0.63 mmol) を加えた。反応液を室温に戻して 1 時間攪拌後、酢酸エチルと食塩水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルから結晶化して白色結晶 (0.17 g, 76 %) を得た。

融点 216-213 °C

15 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OSF}_3$ として

| C(%) | H(%) | N(%) |
|-------------|------|-------|
| 計算値 : 56.19 | 3.33 | 11.56 |
| 実測値 : 56.10 | 3.30 | 11.42 |

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, DMSO-d_6) δ : 2.07 (3H, s), 7.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.10 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 9.02 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.11 (1H, s).

実施例 18

N-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド (159)

25 実施例 17 に記載した方法と同様にして化合物(157) (0.38 g, 1.18 mmol) から無色アモルファス (0.30 g, 70 %) を得た。このアモルファスのメタノール (3 ml) 溶液に氷冷下、4 N 酢酸エチル性塩酸 (0.22 ml) を加え同温で 10 分

間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-メタノールから結晶化させて塩酸塩を黄色針状晶として得た。

融点 154-155 °C

元素分析値 $C_{17}H_{12}N_3OSF_3 \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$ として

5 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 50.84 ; 3.31 ; 10.45

実測値 : 50.76 ; 3.54 ; 10.36

1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 2.21 (3H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.62-7.74 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.05 (1H, s).

10 実施例 19

N-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェニル)メタンスルホンアミド (160)

実施例 17 に記載した方法と同様にしてアセチルクロリドのかわりにメタンスルホニルクロリドを用い、化合物(156) (0.28 g, 0.87mmol) から無色アモルファス (0.25 g, 72 %) を得た。このアモルファスのメタノール (3 ml) 溶液に氷冷下、4 N 酢酸エチル性塩酸 (0.16 ml) を加え同温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-メタノールから結晶化させて塩酸塩を黄色結晶として得た。

融点 205-207 °C

20 元素分析値 $C_{16}H_{12}N_3O_2S_2F_3 \cdot HCl$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 44.09 ; 3.01 ; 9.64

実測値 : 44.07 ; 2.97 ; 9.69

25 1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 3.06 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.06 (1H, s).

実施例 20

N-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェニル)メタンスルホンアミド (161)

実施例 17 に記載した方法と同様にしてアセチルクロリドのかわりにメタン
 ルホニルクロリドを用い、化合物(157) (0.31 g, 0.96 mmol) から無色アモル
 5 ファス (0.28 g, 70 %) を得た。このアモルファスの酢酸エチル (2 ml) 溶液
 に氷冷下、4 N 酢酸エチル性塩酸 (0.18 ml) を加え同温で 10 分間攪拌した。
 反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化させて塩酸塩を黄
 色結晶として得た。

融点 162-165 °C

10 元素分析値 $C_{16}H_{12}N_3O_2S_2F_3 \cdot HCl$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 44.09 ; 3.01 ; 9.64

実測値 : 44.02 ; 2.28 ; 9.63

1H -NMR (200Hz, $CDCl_3$) δ : 3.06 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.27-7.42 (1H,
 15 m), 7.46 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72-7.84 (4H, m), 8.91 (1H, d, J = 5.6
 Hz), 9.05 (1H, s).

実施例 21

4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息
 香酸 (162)

20 化合物(69) (0.57 g, 1.24 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に 1 N 水酸化
 ナトリウム (7.45 ml, 7.45 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、1 N 塩
 酸 (7.45 ml, 7.45 mmol) を加えエタノール溶媒を減圧下に留去した。得られ
 た残渣を水およびエタノールで洗浄し減圧下に乾燥 (P_2O_5) して、白色粉末
 (0.37 g, 85 %) を得た。

25 元素分析値 $C_{16}H_9N_2O_2SF_3 \cdot 0.4H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 53.75 ; 2.76 ; 7.84

実測値 : 53.85 ; 2.60 ; 7.79

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, DMSO-d_6) δ : 8.00-8.18 (6H, m), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.14 (1H, s).

実施例 22

5 4-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸 (163)

実施例 21 に記載した方法と同様にして、化合物(112) (0.37 g, 1.13 mmol) から白色粉末 (0.31 g, 94 %) を得た。

融点 >300 °C

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として

10 C(%) H(%) N(%)

計算値 : 65.85 ; 4.08 ; 9.45

実測値 : 64.60 ; 4.19 ; 9.66

$^1\text{H-NMR}$ (200Hz, DMSO-d_6) δ : 2.68 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.51 (1H, s),
15 8.56 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.00 (1H, s).

実施例 23

4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンツアミド (164)

氷冷下、化合物(162) (0.45 g, 1.29 mmol) のテトラヒドロフラン (12
20 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.17ml, 2.59 mmol) およびジメチルホルムアミド (3 drops) を加え、室温で 1 時間攪拌した。この反応液に 28%アンモニア水 (1.00 ml, 16.44 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌後、酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をエタノール-酢酸
25 エチルから結晶化して白色結晶 (0.45 g, quant.) を得た。

融点 $192-193^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OSF}_3 \cdot 0.5\text{AcOEt}$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 54.96 ; 3.59 ; 10.68

実測値 : 54.69 ; 3.47 ; 10.77

¹H-NMR (200Hz, DMSO-d₆) δ : 7.44 (1H, brs), 7.97-8.13 (6H, m), 8.60
5 (1H, s), 9.03 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.14 (1H, s).

実施例 24

4-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンツアミド
(165)

実施例 23 に記載した方法と同様にして化合物(163) (0.30 g, 1.01 mmol) か
10 ら白色粉末 (0.05 g, 17 %) を得た。

融点 222-225°C

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃OS として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 65.06 ; 4.44 ; 14.22

15 実測値 : 64.98 ; 4.56 ; 14.10

¹H-NMR (200Hz, DMSO-d₆) δ : 2.68 (3H, s), 7.43 (1H, brs), 7.47 (1H,
d, J = 5.0 Hz), 7.97-8.16 (5H, m), 8.48 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.0
Hz), 9.00 (1H, s).

実施例 25

20 3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンツアミドの製造
i) 3-シアノベンツアミドの製造

28%アンモニア水(20 ml)と THF(30 ml)の混液を 5°Cに冷却し、3-シアノベン
ゾイルクロリド(1.45 g)をゆっくり加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチ
ルで抽出した後、有機層を乾燥後濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、
25 表題化合物 (802 mg)を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 7.61 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J= 7.8,
1.4 Hz), 8.13 (1H, dt, J= 7.8, 1.4 Hz), 8.21 (1H, t, J= 1.4 Hz).

IR (KBr): 3420, 3160, 2232, 1705, 1397 cm^{-1} .

ii) 3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミドの製造

3-シアノベンズアミド(4.67g)をエタノール(500 ml)とトリエチルアミン(1.0ml)の混合物に懸濁させ、室温で硫化水素ガスを30分吹き込んだ。室温で4日間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をエタノール-酢酸エチル混液で洗浄し、淡黄色粉末の表題化合物(5.70g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.40-7.56 (2H, m), 7.91-8.08 (3H, m), 8.32 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 9.58 (1H, brs), 9.98 (1H, brs).

IR (KBr): 3358, 3160, 1659, 1636, 1418 cm^{-1} .

10 iii) 3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

2-ブromo-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(435mg)および3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド(202mg)をエタノール(10 ml)に懸濁させ、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、析出結晶をろ取し、エタノール-酢酸エチル混液で洗浄した。得られた結晶を重曹水-酢酸エチル-メタノール混液に溶解させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残留物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して表題化合物(235 mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.54 (3H, s), 7.38 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.57 (1H, brs), 7.63 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.96-8.05 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.14-8.26 (2H, m), 8.43-8.50 (2H, m), 8.86 (1H, s).

IR (KBr): 3266, 3106, 3056, 1713, 1402 cm^{-1} .

実施例 26

25 N-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-シアノ-N-メチルベンズアミドの製造

40%メチルアミン水溶液(20 ml)とTHF(30 ml)の混液を5°Cに冷却し、3-シア

ノベンゾイルクロリド(1.89 g)をゆっくり加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥後濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (1.14 g)を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, d, J= 4.8 Hz), 6.26 (1H, brs), 7.59 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.80 (1H, dt, J= 7.9, 2.6 Hz), 7.95-8.10 (2H, m).

IR (KBr): 3293, 2232, 1636, 1559 cm⁻¹.

ii) 3-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルベンズアミドの製造

3-シアノ-N-メチルベンズアミド(930mg)をエタノール(80 ml)およびトリエチルアミン(2.0ml)の混合物に溶解させ、室温で硫化水素ガスを 30 分吹き込んだ。室温で 36 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄して淡褐色粉末の表題化合物 (731mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (3H, d, J= 4.8 Hz), 7.49 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.44-8.64 (1H, m), 9.59 (1H, brs), 9.98 (1H, brs).

IR (KBr): 3304, 1630, 1416 cm⁻¹.

iii) N-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(408 mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルベンズアミド(204 mg)をエタノール(10 ml)に懸濁させ、3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、析出結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶を加温した重曹水-酢酸エチルに溶解させ、分液後水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残留物を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (236 mg)を淡黄色粉末晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.54 (3H, s), 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.44 (1H, s), 8.47 (1H, d, J= 5.0 Hz),

8.60-8.76 (1H, m), 8.86 (1H, s).

IR (KBr): 3268, 3139, 1672, 1553 cm^{-1} .

実施例 27

N,N-ジメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベン

5 ズアミドの製造

i) 3-シアノ-N,N-ジメチルベンズアミドの製造

3-シアノ安息香酸(12.60g)を THF(200 ml)に溶解した後、塩化チオニル
(13.0g)および DMF(0.05ml)を加え 60°Cで 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮
した後、THF(100 ml)に再溶解し、5°Cに冷却した 50%ジメチルアミン水溶液
10 (80 ml)にゆっくりと加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を乾燥後、濃縮し、残留物をヘキサン-ジイソプロピルエーテ
ルから再結晶して表題化合物 (8.00 g)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.55 (1H, t, $J=8.1$ Hz),
7.64 - 7.74 (3H, m).

15 IR (KBr): 3054, 2228, 1613, 1580 cm^{-1} .

ii) 3-(アミノカルボノチオニル)-N,N-ジメチルベンズアミドの製造

3-シアノ-N,N-ジメチルベンズアミド(7.90g)をエタノール(500 ml)およびト
リエチルアミン(2.0ml)に溶解させた後、室温で硫化水素ガスを 30 分吹き込ん
だ。室温で 4 日間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで
20 洗浄し、表題化合物 (8.60g)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.91 (3H, s), 3.00 (3H, s), 7.42 - 7.57 (2H, m),
7.86 - 7.98 (2H, m), 9.59, (1H, brs), 9.97 (1H, brs).

IR (KBr): 3210, 3056, 1615, 1601 cm^{-1} .

25 iii) N,N-ジメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イ ル]ベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(1.53 g)およ
び 3-(アミノカルボノチオニル)-N,N-ジメチルベンズアミド(1.00g)をエタノ

ール(20 ml)に懸濁させた後、2 時間加熱還流した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、メタノール：酢酸エチル=1：40)に付して精製した。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、表題化合物(1.26 g)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.38 - 7.41 (1H, m), 7.46 - 7.60 (2H, m), 8.00 - 8.10 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.81 (1H, s).

IR (KBr): 2930, 1634, 1395 cm^{-1} .

10 実施例 28

4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 4-シアノベンズアミドの製造

4-シアノベンゾイルクロリド(5.30 g)および 28%アンモニア水(20 ml)を用いて実施例 25-i)と同様の反応を行い、表題化合物 (3.62g)を淡褐色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 7.76 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

IR (KBr): 3443, 3177, 2230, 1701, 1618, 1561, 1414, 1399 cm^{-1} .

ii) 4-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミドの製造

4-シアノベンズアミド(2.66g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い黄色粉末の表題化合物 (3.05g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.51 (1H, brs), 7.80-7.98 (4H, m), 8.08 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 10.01 (1H, brs).

IR (KBr): 3164, 1659, 1632, 1568, 1427 cm^{-1} .

25 iii) 4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(503mg)および

4-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド(232mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行いアモルファス状の表題化合物 (300mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 7.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.96-8.18 (6H, m), 8.47 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.85 (1H, s).

5 IR (KBr): 3169, 1703, 1416, 1397 cm^{-1} .

実施例 29

N-メチル-4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 4-シアノ-N-メチルベンズアミドの製造

10 4-シアノベンゾイルクロリド(5.17 g)および 40%メチルアミン水溶液(20 ml)を用いて実施例 26-i)と同様の反応を行い表題化合物 (4.13g)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 6.23 (1H, brs), 7.74 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

15 IR (KBr): 3341, 2228, 1644, 1555 cm^{-1} .

ii) 4-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルベンズアミドの製造

4-シアノ-N-メチルベンズアミド(2.04g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い黄色粉末の表題化合物 (2.26g)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.50-8.64 (1H, m), 9.61 (1H, brs), 10.01 (1H, brs).

IR (KBr): 3113, 1634, 1547 cm^{-1} .

iii) N-メチル-4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

25 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(482mg)および 4-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルベンズアミド(243mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い表題化合物 (207mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 2.81 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.54-8.67 (1H, m), 8.85 (1H, s).

IR (KBr): 3343, 1645, 1563 cm^{-1} .

5 実施例 30

N,4-ジメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-ヨード-N,4-ジメチルベンズアミドの製造

3-ヨード-4-メチル安息香酸(9.84g)を THF(50 ml)に溶解した後、塩化チオニル(4ml)および DMF(0.05ml)を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、褐色粉末として 3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリド (10.18 g)を得た。続いて実施例 26-i)と同様の反応を行い、3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリド(4.00 g)およびメチルアミンの THF 溶液(2M, 30ml)から無色粉末晶として表題化合物 (3.47 g)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 6.11 (1H, brs), 7.28 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=1.8, 7.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

IR (KBr): 3322, 1638, 1549, 1480, 1410, 1316, 1265, 667 cm^{-1} .

ii) 3-シアノ-N,4-ジメチルベンズアミドの製造

20 窒素雰囲気下、3-ヨード-N,4-ジメチルベンズアミド(772mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(30mg)およびシアン化亜鉛(250mg)を DMF(10ml)に懸濁させた後、120°Cで 12 時間攪拌した。反応液を 5%アンモニア水-酢酸エチルで希釈した後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-0:1)に付して精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、表題化合物(300mg)を無色粉末晶として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.31 (1H,

brs), 7.40 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J= 1.8, 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr): 3349, 2228, 1647, 1561 cm^{-1} .

iii) 3-(アミノカルボノチオニル)-N,4-ジメチルベンズアミドの製造

- 5 3-シアノ-N,4-ジメチルベンズアミド(1.75 g)を用いて実施例 26-ii)と同様の反応を行い、粗の表題化合物 (2.80g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.76 (3H, d, J=4.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.38 - 8.51 (1H, m), 9.56 (1H, brs), 10.09 (1H, brs).

- 10 IR (KBr): 3297, 3125, 1622, 1559 cm^{-1} .

iv) N,4-ジメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

- 2-ブromo-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(76mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)-N,4-ジメチルベンズアミド(50mg)を用いて実施例 15 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (44mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.81 (3H, d, J=4.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.8, 7.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.52 - 8.64 (1H, m), 8.84 (1H, s).

- 20 IR (KBr): 3340, 3044, 1663, 1551 cm^{-1} .

実施例 31

N,N,4-トリメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-ヨード-N,N,4-トリメチルベンズアミドの製造

- 25 3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリド(2.00 g)および 50%ジメチルアミン水溶液(20 ml)を用いて実施例 27-i)と同様の反応を行い、表題化合物 (1.72g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 7.20 - 7.34 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

IR (KBr): 2926, 1634, 1395 cm^{-1} .

ii) 3-シアノ-N,N,4-トリメチルベンズアミドの製造

- 5 3-ヨード-N,N,4-トリメチルベンズアミド(1.65g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(80mg)およびシアン化亜鉛(510mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、無色油状物(酢酸エチル含有)として表題化合物(1.41g)を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

IR (KBr): 2936, 2226, 1634, 1404 cm^{-1} .

iii) N,N,4-トリメチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

- 15 3-ヨード-N,N,4-トリメチルベンズアミド(1.30 g)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い、粗の 3-(アミノカルボノチオニル)-N,N,4-トリメチルベンズアミド (871mg)を得た。続いて、実施例 27-iii)と同様の反応を行い、2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(750mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)-N,N,4-トリメチルベンズアミド (482mg)から淡黄色アモルファスの表題化合物 (19mg)を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.04 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 7.22 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 7.34 - 7.46 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 8.83 (1H, s).

IR (KBr): 2924, 1632, 1397 cm^{-1} .

実施例 32

- 25 4-メチル-3- {2-[2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル} ピリジンの製造

i) 1-(3-ヨード-4-メチルベンゾイル)ピロリジンの製造

3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリド(2.00 g)およびピロリジン (3.5 ml)を用いて実施例 26-i)と同様の反応を行い、表題化合物 (1.62g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80 - 2.04 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.43 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.24 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 7.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr): 2971, 1624, 1422 cm⁻¹.

ii) 1-(3-シアノ-4-メチルベンゾイル)ピロリジンの製造

1-(3-ヨード-4-メチルベンゾイル)ピロリジン(1.55g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(80mg)およびシアン化亜鉛(460mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、無色油状(酢酸エチル含有)の表題化合物(1.44g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80 - 2.05 (4H, m), 2.58 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.72 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr): 2975, 2228, 1620, 1445 cm⁻¹.

iii) 4-メチル-3-{2-[2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル}ピリジンの製造

1-(3-シアノ-4-メチルベンゾイル)ピロリジン(1.24 g)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い粗の 2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンゼンカルボチオアミド (767mg)を得た。続いて、実施例 25-iii)と同様の反応を行い 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(750mg)および 2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンゼンカルボチオアミド (534mg)から淡黄色アモルファスの表題化合物 (44mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60 - 2.10 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.49 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=0.8, 5.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J= 0.8, 7.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, dd,

$J=1.7, 7.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.83 (1H, s).

IR (KBr): 2971, 1622, 1429 cm^{-1} .

実施例 33

- 5 4-フルオロ-N-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-シアノ-4-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

- 3-ブロモ-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド(777mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(40mg)およびシアン化亜鉛(270mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、表題化合物(210mg)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 6.19 (1H, brs), 7.28 - 7.38 (1H, m), 7.99 - 8.12 (2H, m).

IR (KBr): 3328, 3069, 2236, 1638, 1495 cm^{-1} .

ii) 3-(アミノカルボノチオニル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

- 15 3-シアノ-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド(180mg)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物 (210mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.94 - 3.04 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 11.2$ Hz), 7.49 (1H, brs), 7.92 - 8.03 (1H, m), 8.42 (1H, dd, $J=2.2, 7.6$ Hz).

- 20 IR (KBr): 3275, 3131, 1655, 1630 cm^{-1} .

iii) 4-フルオロ-N-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

- 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(260mg)および3-(アミノカルボノチオニル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド (167mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (142mg)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.54 (3H, s), 2.82 (3H, dd, $J=4.4$ Hz), 7.40 (1H,

d, $J=5.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 11.0$ Hz), 7.96 - 8.08 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.65 - 8.86 (2H, m), 8.89 (1H, s).

IR (KBr): 3254, 3102, 1653, 1507 cm^{-1} .

5 実施例 34

2-クロロ-N-メチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 2-クロロ-5-シアノ-N-メチルベンズアミドの製造

5-ブロモ-2-クロロ-N-メチルベンズアミド(677mg)、テトラキストリフェニル
10 ホスフィンパラジウム(40mg)およびシアン化亜鉛(206mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、無色針状晶として表題化合物(339mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 6.23 (1H, brs), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

IR (KBr): 3277, 2238, 1653, 1551 cm^{-1} .

15 ii) 5-(アミノカルボノチオニル)-2-クロロ-N-メチルベンズアミドの製造

2-クロロ-5-シアノ-N-メチルベンズアミド(310mg)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い、表題化合物 (320mg)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.77 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.88 - 8.02 (2H, m), 8.38 - 8.54 (1H, m), 9.63 (1H, brs), 10.03 (1H,
20 brs).

IR (KBr): 3289, 3177, 1634, 1549, 1408, 1285 cm^{-1} .

iii) 2-クロロ-N-メチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(180mg)および
25 5-(アミノカルボノチオニル)-2-クロロ-N-メチルベンズアミド (132mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (138mg)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.52 (3H, s), 2.79 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.50 - 8.62 (1H, m), 8.84 (1H, s).

5 IR (KBr): 3277, 1645, 1063 cm^{-1} .

実施例 35

N-{3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}アセトアミドの製造

i) N-(3-シアノフェニル)アセトアミドの製造

- 10 3-アミノベンゾニトリル(5.70g)および N,N-ジメチルアミノピリジン(20mg)をピリジン(40 ml)に溶解し、5°Cに冷却した。無水酢酸(5.8ml)を加えて室温にて 12 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルと 1N 塩酸を加え、有機層を 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (5.78 g)を淡褐色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 7.34 - 7.48 (2H, m), 7.62 (1H, brs), 7.72 (1H, dt, $J=7.0, 2.4$ Hz), 7.93 (1H, s).

IR (KBr): 3303, 3272, 2228, 1667, 1559 cm^{-1} .

ii) N-[3-(アミノカルボノチオニル)フェニル]アセトアミドの製造

- 20 N-(3-シアノフェニル)アセトアミド(2.05g)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い、黄色粉末の表題化合物 (2.09g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.05 (3H, s), 7.25 - 7.48 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.05 (1H, s), 9.48 (1H, brs), 9.87 (1H, brs), 10.11 (1H, s).

- 25 IR (KBr): 3260, 3152, 1663, 1611, 1586, 1551, 1445 cm^{-1} .

iii) N-{3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}アセトアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(315mg)および N-[3-(アミノカルボノチオニル)フェニル]アセトアミド(197mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (142mg)を黄色アモルファスとして得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.66 - 7.80 (2H, m), 8.08 - 8.22 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.81 (1H, s).

IR (KBr): 3056, 2988, 1684, 1615, 1561 cm^{-1} .

実施例 36

- 10 N- {4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル} アセトアミドの製造

i) N-(4-シアノフェニル)アセトアミドの製造

4-アミノベンゾニトリル(5.51g)および無水酢酸(5.7ml)を用いて実施例 35-i)と同様の反応を行い、表題化合物 (5.88 g)を無色針状晶として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.20 (3H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.7$ Hz).

IR (KBr): 3304, 3260, 2222, 1667, 1599 cm^{-1} .

ii) N-[4-(アミノカルボノチオニル)フェニル]アセトアミドの製造

- 20 N-(4-シアノフェニル)アセトアミド(1.92g)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い表題化合物 (2.17g)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.07 (3H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.36 (1H, brs), 9.71 (1H, brs).

IR (KBr): 3283, 3112, 1667, 1593, 1412 cm^{-1} .

- 25 iii) N- {4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル} アセトアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(313mg)および N-[4-(アミノカルボノチオニル)フェニル]アセトアミド (194mg)を用いて実施

例 25-iii)と同様の反応を行い、無色針状晶として表題化合物 (172mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.82 (1H, s).

5 IR (KBr): 3042, 1690, 1603, 1543 cm^{-1} .

実施例 37

4-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルホルムアミドの製造

4-メチル-3-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジン(98mg)および還元鉄(170mg)をギ酸(3 ml)ーギ酸エチル(3ml)混液に懸濁し、1N 塩酸(0.2ml)を加えて 80°Cで 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をろ別し、有機層を飽和重曹水で中和した。有機層を分離後、乾燥濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：酢酸エチル=1:1-0:1)に付して精製した。酢酸エチルから再結晶を行い、表題化合物(15mg)を淡黄色柱状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.30 - 7.42 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.83 (1H, s), 10.34 (1H, s).

IR (KBr): 2861, 1686, 1620 cm^{-1} .

20 実施例 38

N- {4-メチル-3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル} アセトアミドの製造

4-メチル-3-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジン(100mg)および還元鉄(180mg)を酢酸(2 ml)ー無水酢酸(0.04ml)に懸濁し、25 70°Cで 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をろ去し、有機層を飽和重曹水で中和した。有機層を分離後、乾燥濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：酢酸エチル=1:1-0:1)に付

して精製した。続いて酢酸エチルから再結晶を行い、表題化合物(43mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.18 - 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.71 (1H, brs), 7.94 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.82 (1H, s).
IR (KBr): 1671, 1613, 1541 cm^{-1} .

実施例 39

4-メチル-3-[2-(2-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

i) ピリジン-2-カルボチオアミドの製造

10 2-シアノピリジン(5.20g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、表題化合物 (4.73g)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.55-7.66 (1H, m), 7.90-8.04 (1H, m), 8.46-8.64 (2H, m), 9.95 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3353, 3154, 1603, 1582 cm^{-1} .

15 ii) 4-メチル-3-[2-(2-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(446mg)およびピリジン-2-カルボチオアミド (157mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (67mg)を淡赤色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J= 4.9$ Hz), 7.30-7.42 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.83 (1H, dt, $J= 1.4, 7.9$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.48 (1H, d, $J= 4.9$ Hz), 8.60-8.70 (1H, m), 8.84 (1H, s).

IR (KBr): 3100, 1582, 1433 cm^{-1} .

実施例 40

4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

25 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(432mg)およびチオニコチンアミド (152mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (110mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.37-7.46 (2H, m), 8.26-8.36 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.69 (1H, dd, $J=1.8, 4.8$ Hz), 8.82 (1H, s), 9.24 (1H, dd, $J=1.0, 2.2$ Hz).

IR (KBr): 3046, 1597, 1466 cm^{-1} .

5 実施例 41

4-メチル-3-[2-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(428mg)およびチオイソニコチンアミド (153mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (77mg)を無色粉末晶として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.88 (2H, dd, $J=1.8, 4.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.74 (2H, dd, $J=1.8, 4.4$ Hz), 8.82 (1H, s).

IR (KBr): 3044, 1597, 1468, 820 cm^{-1} .

実施例 42

15 5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

i) 5-ブロモニコチンアミドの製造

5-ブロモニコチン酸(5.05g)、塩化アンモニウム(2.10g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(7.30g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1 水和物(3.90g)およびトリエチルアミン(5.5ml)を DMF(40ml)に懸濁し、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥濃縮し、酢酸エチルから再結晶を行い、表題化合物(2.33g)を無色針状晶として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.41 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr): 3389, 3194, 3032, 1657, 1620 cm^{-1} .

ii) 5-シアノニコチンアミドの製造

5-ブロモニコチンアミド(905mg)およびシアン化銅(630mg)を DMF(15ml)に懸濁し、140°Cで 24 時間攪拌した。室温で反応液にアンモニア水を加えた後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、メタノール：酢酸エチル=1:10)に付して精製し、表題化合物(110mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.88 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 9.27 (1H, brs).

IR (KBr): 3398, 3198, 2238, 1663 cm^{-1} .

iii) 5-(アミノカルボチオニル)ニコチンアミドの製造

10 5-シアノニコチンアミド(80mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、黄色粉末として表題化合物 (62mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.73 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.50-8.60 (1H, m), 8.98-9.16 (2H, m), 9.83 (1H, s), 10.19 (1H, s).

IR (KBr): 3137, 1699, 1630, 1410 cm^{-1} .

15 iv) 5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(64mg)および 5-(アミノカルボチオニル)ニコチンアミド (37mg) を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (16mg)を無色粉末晶として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.54 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.75 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 8.87 (1H, s), 9.13 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.34 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

IR (KBr): 3316, 3131, 1713, 1420 cm^{-1} .

25 実施例 43

N-メチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

i) 5-シアノ-N-メチルニコチンアミドの製造

5-ブromo-N-メチルニコチンアミド(3.11g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(160mg)およびシアン化亜鉛(1.09g)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い表題化合物(420mg)を無色粉末晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.00 (3H, s), 8.49 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.18 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

IR (KBr): 3310, 2234, 1651, 1559 cm^{-1} .

ii) 5-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルニコチンアミドの製造

- 5-シアノ-N-メチルニコチンアミド(380mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、表題化合物 (436mg)を淡緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.00 (3H, s), 8.56 (1H, t, $J= 2.2$ Hz), 9.01 (1H, d, $J= 2.2$ Hz), 9.16 (1H, d, $J= 2.2$ Hz).

IR (KBr): 3330, 3127, 1642, 1287 cm^{-1} .

- 15 iii) N-メチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

2-ブromo-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(470mg)および 5-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルニコチンアミド (238mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (193mg)を淡黄色粉末晶として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.54 (3H, s), 2.85 (3H, d, $J= 4.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J= 5.2$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J= 5.2$ Hz), 8.72 (1H, t, $J= 2.2$ Hz), 8.80-8.94 (1H, m), 8.86 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J= 2.2$ Hz), 9.33 (1H, d, $J= 2.2$ Hz).

IR (KBr): 3233, 1669, 1551, 1435 cm^{-1} .

実施例 44

- 25 N-エチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

i) 5-ブromo-N-エチルニコチンアミドの製造

5-ブロモニコチン酸(5.01g)、エチルアミンの THF 溶液(25ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(7.30g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1 水和物(3.97g)およびトリエチルアミン(5.7ml)を用いて実施例 42-i)と同様の反応を行い、表題化合物(2.02g)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=6.3$ Hz), 3.40-3.64 (2H, m), 6.14 (1H, brs), 8.26 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr): 3301, 3027, 1640, 1537 cm^{-1} .

10 ii) 5-シアノ-N-エチルニコチンアミドの製造

5-ブロモ-N-エチルニコチンアミド(580mg)およびシアン化銅(350mg)を用いて実施例 42-ii)と同様の反応を行い、表題化合物 (141mg)を無色粉末晶として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.48 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 8.51 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.19 (2H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr): 3310, 3054, 2236, 1645, 1549 cm^{-1} .

iii) 5-(N-エチルアミノカルボチオニル)ニコチンアミドの製造

20 5-シアノ-N-エチルニコチンアミド(120mg)を用いて実施例 27-ii)と同様の反応を行い、黄色粉末として表題化合物 (99mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 8.55 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 8.70-8.84 (1H, m), 9.20-9.12 (2H, m), 9.83 (1H, brs), 10.20 (1H, brs).

IR (KBr): 3285, 3146, 1663, 1545 cm^{-1} .

25 iv) N-エチル-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(104mg)および

5-(N-エチルアミノカルボチオニル)ニコチンアミド(70mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (60mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.54 (3H, s), 3.20 - 3.50 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz),
 5 8.72 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 8.87 (1H, s), 8.80 - 8.99 (1H, m), 9.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.33 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr): 3148, 1738, 1657, 1549 cm^{-1} .

実施例 45

10 N-メチル-6-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

i) 6-シアノ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

6-ブロモ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(513mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(70mg)およびシアン化亜鉛(315mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い表題化合物(200mg)を無色粉末晶として得た。
 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 7.07-7.95 (1H, brs), 7.82 (1H, dd, $J=1.2, 7.8$ Hz), 8.03 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J=1.2, 7.8$ Hz).

IR (KBr): 3366, 2247, 1680, 1537 cm^{-1} .

ii) 6-(アミノカルボチオニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

20 6-シアノ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(192mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、黄色粉末の表題化合物 (208mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.03 (3H, s), 8.01 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J=0.8, 5.2$ Hz), 8.84 (1H, dd, $J=0.8, 5.2$ Hz).

IR (KBr): 3162, 1651, 1622, 1541, 1456 cm^{-1} .

25 iii) N-メチル-6-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(289mg)および

6-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (144mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (121mg)を淡黄色粉末晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.56 (3H, s), 3.13 (3H, d, J= 3.4 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.90-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, t, J= 5.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J= 0.8, 5.2 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 0.8, 5.2 Hz), 8.50 (1H, d, J= 3.2 Hz), 8.84 (1H, s).

IR (KBr): 3412, 3094, 1676, 1537 cm⁻¹.

実施例 46

10 N-メチル-6-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

i) 6-クロロ-N-メチルニコチンアミドの製造

6-クロロニコチン酸(5.67g)、メチルアミン THF 溶液(2M, 25ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(10.30g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1 水和物(5.90g)およびトリエチルアミン(5.2ml)を用いて実施例 42-i)と同様の反応を行い、表題化合物(3.23g)を無色粉末晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, d, J=4.8 Hz), 6.53 (1H, brs), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.10 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 8.74 (1H, d, J=2.6 Hz).

20 IR (KBr): 3306, 3059, 1651, 1557 cm⁻¹.

ii) 6-シアノ-N-メチルニコチンアミドの製造

6-クロロ-N-メチルニコチンアミド(1.58g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(70mg)およびシアン化亜鉛(877mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い無色粉末晶として表題化合物(290mg)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (3H, d, J= 4.8 Hz), 6.34 (1H, brs), 7.80 (1H, dd, J= 0.6, 8.1 Hz), 8.27 (1H, dd, J= 2.2, 8.1 Hz), 9.04 (1H, dd, J= 0.6, 2.2 Hz).

IR (KBr): 3293, 3092, 2236, 1645, 1559 cm^{-1} .

iii) 6-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルニコチンアミドの製造

6-シアノ-N-メチルニコチンアミド(500mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、黄色粉末の表題化合物 (480mg)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.82 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=2.1$, 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.70 - 8.88 (1H, m), 8.97 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.03 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

IR (KBr): 3370, 3333, 1640, 1599, 1551 cm^{-1} .

- 10 iv) N-メチル-6-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(180mg)および 6-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルニコチンアミド (109mg) を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、黄色アモルファスとして表題化合物 (92mg)を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 2.84 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.32 - 8.42 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.70 - 8.84 (1H, m), 8.86 (1H, s), 9.05 (1H, t, $J=0.9$ Hz).

IR (KBr): 3312, 1645, 1593 cm^{-1} .

20 実施例 47

4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-1-オンの製造

i) 1-オキソ-4-イソインドリンカルボニトリルの製造

- 25 4-ブロモイソインドリン-1-オン(805mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(140mg)およびシアン化亜鉛(540mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、表題化合物(250mg)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.59 (2H, s), 7.69 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.00 (1H, d,

J=7.7 Hz), 8.04 - 8.16 (1H, m), 8.92 (1H, brs).

IR (KBr): 3090, 2230, 1705 cm^{-1} .

ii) 4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-1-オンの製造

- 5 1-オキソ-4-イソインドリンカルボニトリル(310mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、淡緑色粉末として 1-オキソイソインドリン-4-カルボチオアミドを得た。続いて 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(520mg)および 1-オキソイソインドリン-4-カルボチオアミドを用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、無色粉末晶として表題化合物 (51mg)を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.39 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.80 (1H, brs), 8.90 (1H, s).

IR (KBr): 3077, 1698, 750 cm^{-1} .

- 15 実施例 48

2-メチル-4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-1-オンの製造

i) 2-メチル-1-オキソ-4-イソインドリンカルボニトリルの製造

- 20 4-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン(808mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(70mg)およびシアン化亜鉛(340mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い、無色粉末晶として表題化合物(230mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.10 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.58 - 7.78 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.07 (1H, dd, J=0.8, 7.6 Hz).

IR (KBr): 2942, 2234, 1696 cm^{-1} .

- 25 ii) 2-メチル-4-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-1-オンの製造

2-メチル-1-オキソ-4-イソインドリンカルボニトリル(364mg)を用いて実施例

25-ii)と同様の反応を行い粗の 2-メチル-1-オキシソインドリン-4-カルボチ
オアミド (603mg)を褐色粉末として得た。続いて、実施例 25-iii)と同様の反
応を行い 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩
(500mg)および 2-メチル-1-オキシソインドリン-4-カルボチオアミド
5 (520mg)から無色粉末晶として表題化合物 (187mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.55 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.40
(1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=7.7$ Hz),
8.10 - 8.22 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.89 (1H, s).

IR (KBr): 3079, 1701, 1468 cm^{-1} .

10 実施例 49

5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-2(1H)-オ
ンの製造

i) 6-tert-ブトキシニコチノニトリルの製造

6-ブロモニコチノニトリル(1.00g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラ
15 ジウム(35mg)およびシアン化亜鉛(370mg)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応
を行い、表題化合物(490mg)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (1H, dd,
 $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr): 2976, 2230, 1603, 1485 cm^{-1} .

20 ii) 6-tert-ブトキシ-3-ピリジンカルボチオアミドの製造

6-tert-ブトキシニコチノニトリル(300mg)を用いて実施例 25-ii)と同様の反
応を行い、表題化合物 (240mg)を淡黄色板状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 6.63 (1H, dd, $J=0.6, 8.8$ Hz), 7.07
(1H, brs), 7.51 (1H, brs), 8.11 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz), 8.64 (1H, dd,
25 $J=0.6, 2.7$ Hz).

IR (KBr): 3144, 1620, 1595, 1323 cm^{-1} .

iii) 5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-

2(1H)-オンの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(188mg)および6-tert-ブトキシ-3-ピリジンカルボチオアミド (167mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (120mg)を無色粉末晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=2.7, 9.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.01 (1H, s).

IR (KBr): 3090, 2768, 1682, 1601 cm^{-1} .

実施例 50

- 10 3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソキノリンの製造

3-イソキノリンカルボニトリル(1.07g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、粗のイソキノリン-3-カルボチオアミド(1.26g)を黄色粉末として得た。続いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(1.06g)およびイソキノリン-3-カルボチオアミド (795mg)から表題化合物 (449mg)を無色粉末晶として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.58 (3H, s), 7.40 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.71 - 7.93 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.15 - 8.26 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.71 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.42 (1H, s).

IR (KBr): 3092, 1622, 1590, 1578 cm^{-1} .

- 20 実施例 51

1-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソキノリンの製造

i) イソキノリン-1-カルボチオアミドの製造

1-イソキノリンカルボニトリル(1.01g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い、表題化合物 (1.08g)を淡黄色粉末として得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.60 - 7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.00, (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

IR (KBr): 3034, 1653, 1426, 835 cm^{-1} .

ii) 1-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソキノリン
の製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(660mg)および
5 イソキノリン-1-カルボチオアミド(400mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反
応を行い、表題化合物 (244mg)を黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.60 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.80 - 7.96
(2H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.05 - 8.18 (1H, m), 8.23 (1H, s),
8.51 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.70 -
10 9.88 (1H, m).

IR (KBr): 3102, 1553, 1397, 949 cm^{-1} .

実施例 52

2,4-ジメトキシ-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピ
リミジンの製造

15 i) 2,4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボニトリルの製造

5-ブロモ-2,4-ジメトキシピリミジン(4.97g)、テトラキストリフェニルホス
フィンパラジウム(200mg)およびシアン化亜鉛(2.04mg)を用いて実施例 30-ii)
と同様の反応を行い、表題化合物(1.85g)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.08, (3H, s), 4.12 (3H, s), 8.54 (1H, s).

20 IR (KBr): 2971, 2236, 1601, 1541 cm^{-1} .

ii) 2,4-ジメトキシ-5-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イ
ル]ピリミジンの製造

2,4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボニトリル(1.32g)を用いて実施例 25-ii)
と同様の反応を行い、粗の 2,4-ジメトキシピリミジン-5-カルボチオアミド
25 (1.92g)を褐色粉末として得た。続いて、2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イ
ル)エタノン臭化水素酸塩(1.07g)および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-カルボ
チオアミド(880mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物

(235mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.24 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.44 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.81 (1H, s), 9.30 (1H, s).

5 IR (KBr): 3019, 1601, 1561 cm^{-1} .

実施例 53

3-[5-メチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オンの製造

10 4-メチルニコチノニトリル(5.90g)のジエチルエーテル(75 ml)溶液を 5°C に冷却し、エチルマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液(3.0M, 25ml)を徐々に加えた。反応液を2時間加熱還流した後、1N 塩酸(200ml)に加え、室温で30分攪拌した。反応液に重曹を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1)に付して精製し、表題化合物(5.07g)を淡赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.54 (3H, s), 2.98 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.91 (1H, s).

20 IR (KBr): 2978, 1692, 1591 cm^{-1} .

ii) 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン 臭化水素酸塩の製造

1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン(4.72g)の酢酸(35 ml)溶液に臭化水素酸(5.5ml)を加えて 10°C に冷却した。反応液に臭素(5.0g)の酢酸(15ml)溶液を徐々に加えた後、 80°C で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルから再結晶して淡黄色粉末の表題化合物(5.56g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.82 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.60 (3H, s), 5.81 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 9.30 (1H, brs).

IR (KBr): 2573, 1705, 1636, 1595 cm^{-1} .

- 5 iii) 3-[5-メチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン 臭化水素酸塩 (379mg) および 3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド (216mg) を用いて実施例 25-iii) と同様の反応を行い、表題化合物 (242mg) を無色粉末晶として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.59 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.20 (1H, brs), 8.34 - 8.40 (1H, m), 8.47 - 8.54 (2H, m).

IR (KBr): 3191, 1701, 1672, 1422, 1383 cm^{-1} .

- 15 実施例 54

3-[5-イソプロピル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ブタン-1-オンの製造

- 4-メチルニコチノニトリル (5.00g) のジエチルエーテル (75 ml) 溶液を 5°C に
20 冷却し、イソブチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (ca. 0.8M, 78ml) を徐々に加えた後、24 時間加熱還流した。反応液を 1N 塩酸 (400ml) に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付して精製し、淡黄色油状物として表題化合物
25 (3.20g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.16 - 2.40 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.53 (1H, d,

J=5.2 Hz), 8.85 (1H, s).

IR (KBr): 2959, 1688, 1591 cm^{-1} .

ii) 2-ブロモ-3-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ブタン-1-オン 臭化水素酸塩の製造

- 5 3-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ブタン-1-オン(3.10g)および臭素(2.68g)を用いて実施例 53-ii)と同様の反応を行い、淡黄色粉末の表題化合物(3.69g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.21 - 2.43 (1H, m), 2.58 (3H, s), 5.70 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.88 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.31 (1H, s).

IR (KBr): 2710, 1711, 1636, 1588 cm^{-1} .

iii) 3-[5-イソプロピル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

- 2-ブロモ-3-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ブタン-1-オン 臭化水素酸塩(387mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド(271mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (32mg)を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.30 (3H, s), 2.96 - 3.16 (1H, m), 5.83 (1H, brs), 6.31 (1H, brs), 7.26 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.89 (1H, dt, J=7.7, 1.6 Hz), 8.08 (1H, dt, J=7.7, 1.6 Hz), 8.37 (1H, t, J=1.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.1 Hz).

IR (KBr): 3318, 3191, 2963, 1669, 1387 cm^{-1} .

実施例 55

- 3-[5-クロロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミドの製造

3-[4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド (400mg)の DMF(2 ml)溶液にトリクロロイソシアヌル酸(120mg)を加

えた後、室温で 30 分撹拌した。反応液を重曹水-酢酸エチルで希釈した後、有機層を分離し、水および重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：酢酸エチル=2:1-0:1)に付して精製し、表題化合物 (140mg)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.20 - 7.30 (1H, m), 7.46 - 7.55 (2H, m), 7.88 - 8.00 (2H, m), 8.48 - 8.60 (1H, m), 8.65 (1H, brs).

IR (KBr): 1638, 1595, 1397 cm^{-1} .

10 実施例 56

3-[5-メチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼン
スルホンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン臭化水素酸塩 (520mg)および 3-(アミノスルホニル)ベンゼンカルボチオアミド (361mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (376mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.53 (2H, brs), 7.71 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.90 (1H, dt, $J=8.4, 1.5$ Hz), 8.10 (1H, dt, $J=8.4, 1.5$ Hz), 8.38 (1H, t, $J=1.5$ Hz), 8.46 - 8.56 (2H, m).

IR (KBr): 3177, 1599, 1341, 1159 cm^{-1} .

実施例 57

4-[5-メチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼン
スルホンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン臭化水素酸塩 (510mg)および 4-(アミノスルホニル)ベンゼンカルボチオアミド (355mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (322mg)を無色粉末晶とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.50 (2H, brs), 7.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 - 8.55 (2H, m).

5 IR (KBr): 3297, 1341, 1157 cm^{-1} .

実施例 58

3-{2-[4-メチルピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンズアミドの製造
3-{2-[4-メチルピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル (100mg) を濃塩酸 (4ml) に溶解した後、40°C で 16 時間攪拌した。反応液を重曹水
10 に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥、濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して淡黄色粉末晶として表題化合物 (72mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.68 (3H, s), 7.40 - 7.68 (3H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.12 (1H, brs), 8.20 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.48 - 8.63 (2H, m), 9.01 (1H, s).

15 IR (KBr): 3380, 3191, 1655, 1406 cm^{-1} .

実施例 59

3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンズアミドの製造
3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベン
20 ンゾニトリル (730mg) を用いて実施例 58 と同様の反応を行い、表題化合物 (404mg) を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.47 (1H, brs), 7.57 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.08 (1H, brs), 8.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.48 - 8.54 (2H, m), 9.03 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 9.14 (1H, s).

25 IR (KBr): 3173, 1694, 1146 cm^{-1} .

実施例 60

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-

4-イル}ベンズアミドの製造

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息香酸(205mg)を THF(5ml)に溶解した後、塩化チオニル(0.06ml)および DMF(0.01ml)を加え 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、THF(5ml)に再溶解し、5°Cに冷却した 28%アンモニア水 (3 ml)をゆっくりと加えた。反応液を室温で 30 分攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=9:1→酢酸エチル)に付して精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (130mg)を無色粉末晶として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.92 (1H, brs), 6.78 (1H, brs), 7.19 - 7.32 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.20 - 8.31 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=2.2, 7.4$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 9.06 (1H, s).

IR (KBr): 3193, 1678, 1607, 1144 cm^{-1} .

実施例 61

- 15 2-フルオロ-N-メチル-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンズアミドの製造

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息香酸(200mg)、塩化チオニル(0.06ml)およびメチルアミン THF 溶液 (2M, 5 ml) を用いて実施例 60 と同様の反応を行い、表題化合物 (145mg)を

- 20 無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.08 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 6.65 - 6.90 (1H, m), 7.16 - 7.30 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.16 - 8.26 (1H, m), 8.60 (1H, dd, $J=2.6, 7.4$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 9.06 (1H, s).

- 25 IR (KBr): 3399, 3090, 1657, 1647, 1316 cm^{-1} .

実施例 62

2-フルオロ-N,N-ジメチル-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-

1,3-チアゾール-4-イル}ベンズアミドの製造

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息香酸(201mg)、塩化チオニル(0.06ml)およびジメチルアミン水溶液(50%, 5 ml)を用いて実施例 60 と同様の反応を行い、表題化合物 (90mg)を無
5 色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.19 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.92 - 8.10 (2H, m), 8.90 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.04 (1H, s).

IR (KBr): 1644, 1483, 1319, 1159 cm^{-1} .

10 実施例 63

N-エチル-2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンズアミドの製造

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息香酸(202mg)、塩化チオニル(0.06ml)およびエチルアミン水溶液
15 (70%, 5 ml)を用いて実施例 60 と同様の反応を行い、表題化合物 (139mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.48 - 3.66 (2H, m), 6.74 (1H, brs), 7.14 - 7.30 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.78 (1H, s), 8.14 - 8.26 (1H, m), 8.59 (1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=5.1$
20 Hz), 9.06 (1H, s).

IR (KBr): 3295, 1636, 1325 cm^{-1} .

実施例 64

3-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 4-エチルニコチノニトリルの製造

25 ジイソプロピルアミン(9.1ml)の THF(50ml)溶液を -30°C に冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.61M, 37ml)を加え、30 分攪拌した。反応液を -78°C に冷却後、4-メチルニコチノニトリル(7.01g)の THF(50 ml)溶液を滴下し、

15 分間攪拌した。ヨウ化メチル(9.1ml)を加えた後、 -40°C に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：酢酸エチル=1:1)に付して精製し、淡黄色油状の表題化合物 (6.67g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.89 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.80 (1H, s).

IR (KBr): 2976, 2230, 1591, 1406 cm^{-1} .

ii) 1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノンの製造

- マグネシウム(7.90g)を *t*-ブチルメチルエーテル(300ml)に懸濁させ、ヨウ素
10 (20mg)を加えた後、ヨウ化メチル(20ml)を 25°C 以下に保ちながら滴下した。室温で 3 時間攪拌して、メチルマグネシウムヨードの *t*-ブチルメチルエーテル溶液を調製した。 -10°C に冷却した 4-エチルニコチノニトリル(2.00g)のトルエン(30 ml)溶液にヨウ化メチルマグネシウムの *t*-ブチルメチルエーテル溶液(45ml)を徐々に加えた後、12 時間室温で攪拌した。反応液を 1N 塩酸(80ml)に
15 加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に重曹を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：酢酸エチル=20:1-1:3)に付して精製し、表題化合物 (1.84g)を黄色油状物として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.92 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.91 (1H, s).

IR (KBr): 2975, 1688, 1590, 1269 cm^{-1} .

iii) 2-ブロモ-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩の製造

- 1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン(1.68g)および臭素(1.60g)を用いて実
25 施例 53-ii) と同様の反応を行い、表題化合物 (1.95g)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.90 (2H, q, $J=7.5$ Hz),

5.03 (2H, s), 7.89 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.24 (1H, s).

IR (KBr): 2978, 1713, 1638, 1584 cm^{-1} .

iv) 3-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

5 の製造

2-ブロモ-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(161mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド(97mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (81mg)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.87 (2H, q, J=7.6 Hz),
10 7.41 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.63 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.05 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, s).

IR (KBr): 3152, 1684, 1383 cm^{-1} .

実施例 65

15 3-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(162mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)-N-メチルベンズアミド (110mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (91mg)を無色粉末晶として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.82 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.63 - 8.73 (1H, m), 8.73 (1H, s).

25 IR (KBr): 3266, 3189, 1669 cm^{-1} .

実施例 66

3-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルベン

ズアミドの製造

2-ブromo-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(163mg)および3-(アミノカルボノチオニル)-N,N-ジメチルベンズアミド(110mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、淡褐色油状の表題化合物 (110mg)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.87 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.40 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=1.1, 7.5$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.03 - 8.14 (2H, m), 8.52 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.73 (1H, s).

IR (KBr): 2969, 1634, 1395 cm^{-1} .

10 実施例 67

3-[4-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

i) 4-イソプロピルニコチノニトリルの製造

- 15 4-エチルニコチノニトリル(2.95g)およびヨウ化メチル(7ml)を用いて実施例 64-i)と同様の反応を行い、黄色油状の表題化合物 (1.90g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.22 - 3.46 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.80 (1H, s).

IR (KBr): 2971, 2228, 1588, 1406 cm^{-1} .

ii) 1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノンの製造

- 20 4-イソプロピルニコチノニトリル(1.40g)およびヨウ化メチルマグネシウムのt-ブチルメチルエーテル溶液(ca. 1.0M, 30ml)を用いて実施例 64-i)と同様の反応を行い、黄色油状の表題化合物 (0.94g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.64 (3H, s), 3.46 - 3.70 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.79 (1H, s).

- 25 IR (KBr): 2969, 1690, 1588, 1267 cm^{-1} .

iii) 3-[4-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの製造

1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノン (0.90g)および臭素(0.63g)を用いて実施例 53-ii)と同様の反応を行い、粗の 2-ブロモ-1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩 (1.70g)を淡褐色アモルファスとして得た。続いて 2-ブロモ-1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(340mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)ベンズアミド(240mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (59mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 3.20 - 3.60 (1H, m), 7.42 - 7.70 (3H, m), 8.00 (2H, s), 8.07 - 8.28 (2H, m), 8.38 - 8.68 (3H, m).

IR (KBr): 3104, 1703, 1420, 1387 cm^{-1} .

実施例 68

3-[4-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,4-ジメチルベンズアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(343mg)および 3-(アミノカルボノチオニル)-N,4-ジメチルベンズアミド(250mg)を用いて 実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (25mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 2.67 (3H, s), 3.01 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 3.40 - 3.68 (1H, m), 6.58 - 6.76 (1H, brs), 7.20 - 7.48 (3H, m), 7.75 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.65 (1H, s).

IR (KBr): 3285, 2967, 1645, 1557 cm^{-1} .

実施例 69

3-[4-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド ヘミフマレートの製造

2-ブロモ-1-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(342mg)

および 3-(アミノカルボチオニル)-N,N-ジメチルベンズアミド (320mg) を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行った後、フマル酸処理を行い、表題化合物 (100mg)を無色粉末晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.20 - 3.60 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.46 - 7.65 (3H, m), 7.92 - 8.09 (3H, m), 8.57 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.63 (1H, s).

IR (KBr): 3083, 1705, 1657 cm⁻¹.

実施例 70

3-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(161mg)および 3-(アミノスルホニル)ベンゼンカルボチオアミド (110mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (67mg)を無色粉末晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.55 (2H, brs), 7.75 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.94 (1H, dt, J=7.9, 1.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, dt, J=7.9, 1.6 Hz), 8.45 (1H, t, J=1.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.74 (1H, s).

IR (KBr): 3270, 1599, 1460, 1341, 1154 cm⁻¹.

実施例 71

4-[4-(4-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミドの製造

2-ブロモ-1-(4-エチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(161mg)および 4-(アミノスルホニル)ベンゼンカルボチオアミド(109mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (90mg)を無色粉末晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.52 (2H, brs), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.74 (1H, s).

IR (KBr): 3291, 1597, 1399, 1333, 1159 cm^{-1} .

実施例 72

4-メチル-3-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

5 i) 2-メチル-5-ニトロベンゾニトリルの製造

2-ブロモ-4-ニトロトルエン(12.03g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(300mg)およびシアン化亜鉛(4.22g)を用いて実施例 30-ii)と同様の反応を行い表題化合物(1.36g)を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

IR (KBr): 3077, 2236, 1615, 1524 cm^{-1} .

ii) 4-メチル-3-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジンの製造

2-メチル-5-ニトロベンゾニトリル(1.25g)を用いて実施例 25-ii)と同様の反応を行い黄色粉末の 2-メチル-5-ニトロベンゼンカルボチオアミドを得た。続いて 2-ブロモ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(1.35g)および 2-メチル-5-ニトロベンゼンカルボチオアミドを用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い表題化合物 (460mg)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 2.78 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.46 - 7.57 (2H, m), 8.20 (1H, dd, $J=2.3, 8.4$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.84 (1H, s).

IR (KBr): 3038, 1530, 1343 cm^{-1} .

実施例 73

3-{2-[4-メチルピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリルの製造

25 i) 3-(ブromoアセチル)ベンゾニトリルの製造

3-アセチルベンゾニトリル(5.33g)および臭化銅(II)(16.40g)を酢酸エチル

(100ml)に懸濁した後、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (4.29g)を無色粉末晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82 (2H, s), 6.06 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.57 - 6.72 (2H, m).

IR (KBr): 3104, 2942, 2230, 1709, 1599 cm^{-1} .

ii) 3-{2-[4-メチルピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリルの製造

- 10 3-(プロモアセチル)ベンゾニトリル(599mg)および 4-メチルピリジン-3-チオカルボキサミド(403mg)を用いて 実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (302mg)を淡黄色粉末晶として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.67 (3H, s), 7.46 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.71 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.00 (1H, s).

IR (KBr): 3104, 2230, 1593, 1485 cm^{-1} .

実施例 74

3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリルの製造

- 20 3-(プロモアセチル)ベンゾニトリル(913mg)および 4-トリフルオロメチルピリジン-3-チオカルボキサミド(840mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (1.03g)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52 - 7.70 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.16 - 8.30 (2H, m), 8.93 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.05 (1H, s).

- 25 IR (KBr): 3088, 2230, 1316, 1130 cm^{-1} .

実施例 75

3-[4-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-(トリフル

オロメチル)ピリジンの製造

i) 2-ブロモ-1-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)エタノンの製造

3'-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン(8.00g)および臭化銅(II)(16.50g)を用いて 実施例 73-i)と同様の反応を行い、表題化合物 (10.60g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.39 (2H, s), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.90 - 7.99 (1H, m), 8.23 (1H, dd, $J=2.1, 6.6$ Hz).

IR (KBr): 1684, 1591, 1281, 1264 cm^{-1} .

ii) 3-[4-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジンの製造

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)エタノン(3.10g)および 4-トリフルオロメチルピリジン-3-チオカルボキサミド(1.87g)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (1.50g)を褐色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.20 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.84 - 7.94 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=2.2, 6.6$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.04 (1H, s).

IR (KBr): 3063, 1472, 1319, 1127 cm^{-1} .

実施例 76

エチル 2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}安息香酸の製造

3-[4-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.48g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(680mg)、酢酸パラジウム(270mg)およびトリエチルアミン(0.77ml)をエタノール(15ml)/THF(15ml)混液に懸濁した後、5 気圧の一酸化炭素雰囲気下、70°Cで3時間激しく攪拌した。反応液を水に加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=19:1-1:1)に付して精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエ

一テルから再結晶して無色粉末晶として表題化合物 (1.17g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2H, q, $J=7.1$ Hz),
7.18 - 7.30 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.12 -
8.22 (1H, m), 8.49 (1H, dd, $J=2.2, 7.0$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=5.0$ Hz),
5 9.06 (1H, s).

IR (KBr): 1728, 1318, 1291, 1146 cm^{-1} .

実施例 77

2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール-
4-イル}安息香酸の製造

10 エチル 2-フルオロ-5-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3-チ
アゾール-4-イル}安息香酸(1.00g)をエタノール(20ml)/1N NaOH(5ml)混液に懸
濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸(5ml)を加えて析出結晶をろ取
して水で洗浄した。表題化合物 (0.86g)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.40 - 7.60 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.20
15 - 8.38 (1H, m), 8.46 - 8.70 (2H, m), 9.03 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.13 (1H,
s).

IR (KBr): 1717, 1318, 1159 cm^{-1} .

実施例 78

4-メチル-3-[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ピリジ
20 ンの製造

2-ブromo-1-(4-メチルピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(392mg)および
4-メチルピリジン-3-チオカルボキサミド(152mg)を用いて実施例 25-iii)と同
様の反応を行い、表題化合物 (112mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50
25 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J= 5.1$ Hz), 8.53 (1H, d, $J= 5.1$ Hz), 8.84 (1H,
s), 8.98 (1H, s).

IR (KBr): 3071, 1593, 1491, 1399 cm^{-1} .

実施例 79

4-メチル-3-[4-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジンの製造

- 2-ブromo-1-(ピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩(460mg)および 4-メチルピリジン-3-チオカルボキサミド(248mg)を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (99mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72 (3H, s), 7.28 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.80-7.90 (3H, m), 8.54 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.64-8.74 (2H, m), 8.98 (1H, s).

IR (KBr): 1599, 1483, 1209 cm^{-1} .

実施例 80

- 10 N-メチル-3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンズアミドの製造

i) 3-アセチル安息香酸エチルの製造

- 3-ブromoアセトフェノン(48.50g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(3.60mg)、酢酸パラジウム(1.30g)およびトリエチルアミン(68ml)を用いて実施例 76 と同様の反応を行い、表題化合物(45.3g)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.15 (1H, dt, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, dt, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.60 (1H, t, $J=1.6\text{ Hz}$).

IR (KBr): 1723, 1692, 1302, 1236 cm^{-1} .

- 20 ii) 3-(ブromoアセチル)安息香酸エチルの製造

3-アセチル安息香酸エチル(30.0g)および臭化銅(II)(67.5g)を用いて実施例 73-i)と同様の反応を行い、粗の表題化合物 (42.0g)を褐色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.50 (2H, s), 7.60 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dt, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.29 (1H, dt, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.62 (1H, t, $J=1.6\text{ Hz}$).

IR (KBr): 1721, 1688, 1304, 1246 cm^{-1} .

iii) 3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸エチ

ルの製造

3-(ブロモアセチル)安息香酸エチル(18.10g)および 4-メチルピリジン-3-チオカルボキサミド (8.11g) を用いて実施例 25-iii)と同様の反応を行い、表題化合物 (6.50g)を淡黄色粉末晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.05 (1H, dt, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.19-8.26 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.58-8.64 (1H, m), 9.00 (1H, s).

IR (KBr): 3059, 1713, 1285 cm^{-1} .

- 10 iv) 3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸の製造

3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸エチル (6.50g)をおよび 1N NaOH(80ml)を用いて実施例 77 と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物 (5.27g)を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.68 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.58-8.64 (1H, m), 8.99 (1H, s).

IR (KBr): 3088, 1703, 1601, 1292 cm^{-1} .

- 20 v) N-メチル-3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンズアミドの製造

3-[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸 (256mg)、塩化チオニル(0.09ml)およびメチルアミン水溶液(40%, 5ml)を用いて実施例 60 と同様の反応を行い、表題化合物(191mg)を無色粉末晶として得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.68 (3H, s), 2.83 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.51-8.63 (2H, m), 9.01 (1H, s).

IR (KBr): 3347, 3086, 1663, 1559 cm^{-1} .

実施例 81

N,N-ジメチル-3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベン
ズアミドの製造

- 3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸(248mg)、
5 塩化チオニル(0.09ml)およびジメチルアミン水溶液(50%, 5ml)を用いて実施例
60 と同様の反応を行い、表題化合物(200mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.24-7.30
(1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.02-8.08 (2H, m),
8.52 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.98 (1H, s).

- 10 IR (KBr): 3079, 1634, 1395 cm^{-1} .

実施例 82

N-エチル-3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンズア
ミドの製造

- 3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸(259mg)、
15 塩化チオニル(0.09ml)およびエチルアミン水溶液(70%, 5ml)を用いて実施例
60 と同様の反応を行い、表題化合物 (215mg)を淡褐色粉末晶として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.68 (3H, s), 3.24-3.60 (2H,
m), 7.47 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, dt, $J=7.9$,
1.6Hz), 8.19 (1H, dt, $J=7.9$, 1.6Hz), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, t,
20 $J=1.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.54-8.66 (1H, m), 9.01 (1H, s).

IR (KBr): 3308, 2978, 1634, 1545 cm^{-1} .

実施例 83

3-{4-[3-(1-アゼチジニルカルボニル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-
メチルピリジンの製造

- 25 3-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸(238mg)
を THF(10ml)に懸濁した後、塩化チオニル(0.09ml)および DMF(0.05ml)を加え 1
時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、THF(10ml)に再溶解した。この

溶液にアゼチジン塩酸塩(0.54g)を 1N NaOH(10ml)に溶解させた溶液を加えた後、
 室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥、濃縮した。
 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル)
 に付して精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合
 5 物 (148mg)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.28 (2H, quintet, $J=7.5\text{Hz}$), 2.68 (3H, s), 4.09
 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),
 7.51-7.67 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s),
 8.55 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.99 (1H, s).
 10 IR (KBr): 3056, 1634, 1437, 1404 cm^{-1} .

製剤例 1

| | | |
|----|------------------------|-------------|
| | (1) 化合物番号 7 4 の化合物 | 5 0 m g |
| | (2) ラクトース | 3 4 m g |
| | (3) トウモロコシ澱粉 | 1 0 . 6 m g |
| 15 | (4) トウモロコシ澱粉 (のり状) | 5 m g |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 0 . 4 m g |
| | (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 2 0 m g |
| | 計 | 1 2 0 m g |

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

20 製剤例 2

| | | |
|----|--------------------|---------|
| | (1) 化合物番号 7 8 の化合物 | 1 0 m g |
| | (2) 乳糖 | 6 0 m g |
| | (3) コーンスターチ | 3 5 m g |
| | (4) ゼラチン | 3 m g |
| 25 | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 m g |

実施例 化合物 1 0 m g と乳糖 6 0 m g およびコーンスターチ 3 5 m g の混合物
 を 1 0 %ゼラチン水溶液 0 . 0 3 m l (ゼラチンとして 3 m g) を用い、1 m m メッシ

ユの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

製剤例 3

- | | |
|-------------------|-------|
| (1)化合物番号 154 の化合物 | 10 mg |
| (2)乳糖 | 70 mg |
| (3)コーンスターチ | 50 mg |
| 10 (4)可溶性デンプン | 7 mg |
| (5)ステアリン酸マグネシウム | 3 mg |

実施例 化合物 10 mg とステアリン酸マグネシウム 3 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70 mg およびコーンスターチ 50 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

製剤例 4

- | | |
|-------------------|-------------|
| (1)化合物番号 137 の化合物 | 5 mg |
| (2)食塩 | 20 mg |
| (3)蒸留水 | 全量 2 ml とする |

20 実施例 化合物 5 mg および食塩 20 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

製剤例 5

- | | |
|-------------------|-------|
| (1)化合物番号 135 の化合物 | 10 mg |
| 25 (2)ラクトース | 90 mg |
| (3)微結晶セルロース | 70 mg |
| (4)ステアリン酸マグネシウム | 10 mg |

1 カプセル 180 mg

上記 (1)、(2) 及び (3) の全量と 5 mg の (4) を混和した後、顆粒化し、これに残りの (4) を 5 mg 加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

試験例 1

5 ラットステロイド C_{17,20} リアーゼ阻害活性の測定

- ザ・プロステート (The Prostate), Vol. 26, 140-150 (1995) に準じて行った。13週齢雄性SDラットより精巣を摘出し、精巣をホモゲナイズした後、遠心分離によりミクロゾームを調製した。最終濃度 10 nM の [1,2-³H]-17 α -ヒドロキシprogesterone、NADPH 溶液、および試験化合物を pH 7.4 の 100 mM リン酸緩衝液 10 μ l に溶かし、7 μ g/10 μ l のミクロゾームタンパク質を加えて、37°C で 7 分インキュベートした。酢酸エチル 40 μ l を加えて遠心し、上清中の基質および生成物 (アンドロステジオンおよびテストステロン) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離した。スポットの検出および定量を BAS 2000 バイオイメージアナライザーで行った。試験化合物を加えていない時 (対照) の生成物の量を 100% として、対照に対し生成物の量を 50% 抑制させるのに必要な化合物濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。これらを [表 16] に示す。

[表 16]

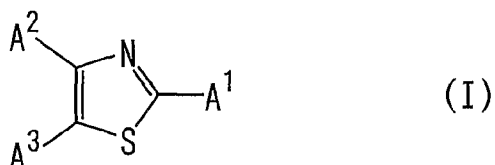
| In vitro 酵素阻害活性 (IC ₅₀) | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 化合物番号 | ラット C _{17,20} リアーゼ (nM) |
| 49 | 33 |
| 53 | <10 |
| 64 | <10 |
| 78 | <10 |
| 85 | 30 |
| 103 | <10 |
| 136 | 14 |

- 本発明の化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグは、ステロイド C_{17,20} リアーゼ阻害活性を有し、哺乳動物に対して、例えば悪性腫瘍の原発癌、およびこれらの転移、再発、それらの癌に伴う諸症状、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳腺症、多嚢胞性卵巢症候群などのような各種疾病の治療および予防に有用である。
- 5

本出願は、日本で出願された特願 2000-373868 号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 式:



- 5 (式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 の少なくとも一つは置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤。
- 10

2. A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つが置換基を有していてもよい3-ピリジル基である請求項1記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤。
- 15

3. (1) A^1 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基で、 A^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(2) A^1 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基で、 A^2 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基または
- 20 (3) A^1 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基で、 A^2 が置換基を有していてもよい3-ピリジル基である請求項2記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤。

4. A^2 および A^3 の一方が1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基または
- 25

- 4) ハロゲン原子であり、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有していてもよい3-ピリジル基」における置換基が1) 置換基を有していてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基、2) エステル化されていてもよいカルボキシル基、3) 1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル、4) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル、5) 置換基を有していてもよいアミノ、6) 置換基を有していてもよい環状アミノ、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ、8) 置換基を有していてもよいアルコキシおよび9) ハロゲンから選ばれた1ないし4個であるかまたは1個の飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖であり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 で示される置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が、(a) 置換基として1) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、2) 置換基を有していてもよいフェニル、3) C_{1-4} アルコキシカルボニル、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル、5) C_{1-2} アルキレンジオキシ、6) 置換基を有していてもよいアミノ、7) ニトロ、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ、9) エステル化されていてもよいカルボキシル、10) アルキルスルホニル、11) 置換基を有していてもよいスルファモイルおよび12) ハロゲンから選ばれた1ないし5個を有していてもよい C_{6-14} アリール、または(b) ピリジルである請求項2記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤。
5. A^2 および A^3 の一方が1) 水素原子、2) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル、4) C_{1-4} アルコキシカルボニルまたは5) ハロゲンであり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が、(a) 置換基として、1) ハロゲンを有していてもよい C_{1-4} アルキル、2) C_{1-4} アルコキシを有していてもよいフェニル、3) C_{1-4} アルコキシカルボニル、4) 1または2個の C_{1-4} アルキルを有していてもよいカルバモイル、5) C_{1-2} アルキレンジオキシ、6) C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルカノイルおよび C_{1-4} アルキ

ルスルホニルから選ばれた 1 または 2 個を有していてもよいアミノ、7) ニトロ、
 8) ヒドロキシ、9) C_{1-4} アルコキシ、10) C_{1-4} アルカノイルオキシ、1
 1) C_{1-4} アルキルスルホニル、12) C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選ば
 れた 1 または 2 個を有していてもよいスルファモイルおよび 13) ハロゲンから
 5 選ばれた 1 ないし 5 個を有していてもよい C_{6-14} アリール、または (b) ピリ
 ジルであり、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有していても
 よい 3-ピリジル基」における置換基が 1) 置換基としてハロゲンまたはヒドロ
 キシを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、2) カルボキシル基、3) C_{1-4} ア
 ルコキシカルボニル基、4) 置換基として 1 または 2 個の C_{1-4} アルキルを有し
 10 ていてもよいカルバモイル、5) 4-ベンジルピペリジノカルボニル、6) 置換
 基としてカルバモイルメチル、 C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選ばれた 1 ま
 たは 2 個を有していてもよいアミノ、7) モルホリノ、8) 4-(4-クロロフ
 ェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ、9) C_{1-4} アルキルチオ、10) C_{1-4}
 アルコキシ、11) ハロゲンおよび 12) ブタジエニレンから選ばれた 1 ないし
 15 4 個である請求項 2 記載のステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤。

6. A^2 および A^3 の一方が水素原子、メチル基、塩素原子またはフッ素原子
 であり、 A^2 および A^3 の他方および A^1 の置換基を有していてもよい芳香族炭化
 水素基または置換基を有していてもよい複素環基が 1) 置換基としてメチル、メ
 20 トキシカルボニル、カルバモイル、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、アセ
 チルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、スルファモイル、
 メチルスルファモイル、フッ素および塩素から選ばれた 1 または 2 個を有してい
 てもよいフェニル基、2) ナフチル基または 3) 3-ピリジル基であり、 A^1 、
 A^2 および A^3 のいずれか一つである「置換基を有していてもよい 3-ピリジル
 25 基」における置換基がメチル、エチル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシ-
 1-メチルエチル、カルバモイルメチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノ、
 メチルベンジルアミノ、メチルチオ、メトキシ、イソプロポキシまたはブタジエ

ニレンである請求項 2 記載のステロイド C_{17,20} リアーゼ阻害剤。

7. 置換基を有していてもよい 3-ピリジル基が 4-メチル-3-ピリジル基
または 4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基である請求項 3 記載のステロイ
ド C_{17,20} リアーゼ阻害剤。

8. A³が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシカルボニル基である請求項 2 記載のステロイド C_{17,20} リアーゼ阻害剤。

9. 置換基を有していてもよい 3-ピリジル基が、3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-トリフルオロメチル-3-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、4,5-ブタジエニレン-3-ピリジル基、4-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-メチルチオ-3-ピリジル基、4-ベンジルメチルアミノ-3-ピリジル基、4-イソプロポキシ-3-ピリジル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジル基、4-モルホリノ-3-ピリジル基、1-ヒドロキシイソプロピル-3-ピリジル基、6-ジメチルカルバモイル-3-ピリジル基、4-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ-3-ピリジル基、4-(N-メチルカルバモイル)-3-ピリジル基、4-エチル-3-ピリジル基、4-カルバモイルメチルアミノ-3-ピリジル基、4-カルバモイル-3-ピリジル基または 4-(4-ベンジルピペリジノカルボニル)-3-ピリジル基で、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリール基が、フェニル基、4-フェニルフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブromoフェニル基、4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2,4-ビストリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシ

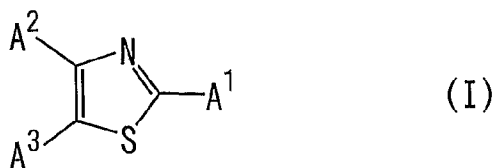
フェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジメ
 トキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、4
 -メトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-メ
 チルカルバモイルフェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-メチルスル
 5 ファモイルフェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、4-アセトキシ
 フェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-ジベンジルスルファモイル
 フェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、
 4-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル
 基、4-カルバモイルフェニル基または2-ナフチル基である請求項3記載のス
 10 テロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤。

10. 性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤である請求項2記載のステロイド
 C_{17,20}リアーゼ阻害剤。

15 11. 前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮
 内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巢症候群の予防・治療剤で
 ある請求項2記載のステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害剤。

20 12. ステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害薬とLHRH受容体調節薬とを併用す
 ることを特徴とするアンドロゲンあるいはエストロゲン低下剤。

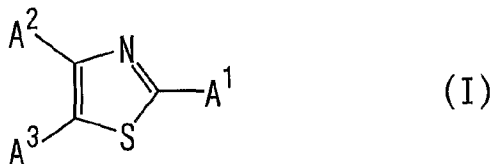
13. 式：



(式中、A¹が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有し
 25 ていてもよい複素環基を、A²およびA³の一方が水素原子、ハロゲン原子、置

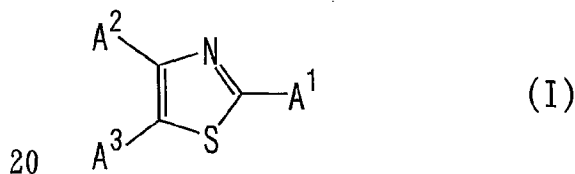
- 換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)
- 5 5 で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとLHRH受容体調節薬とを併用することを特徴とするアンドロゲンあるいはエストロゲン低下剤。

14. 式：



- 10 (式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)
- 15 15 で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害方法。

15. ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤を製造するための式：

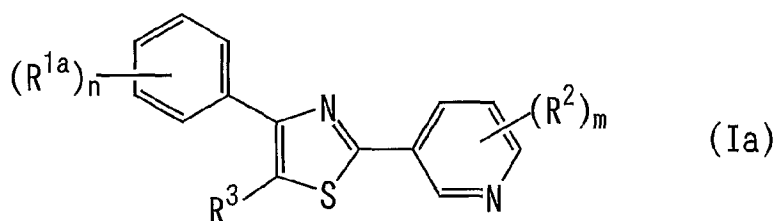


(式中、 A^1 が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 A^2 および A^3 の一方が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基またはエステル化されていても

よいカルボキシル基を、 A^2 および A^3 の他方が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すが、 A^1 、 A^2 および A^3 のいずれか一方は置換基を有していてもよい3-ピリジル基である。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

5

16. 式:



〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいスルファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、
 10 または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異な
 15 ていてもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、
 または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なっているとしてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

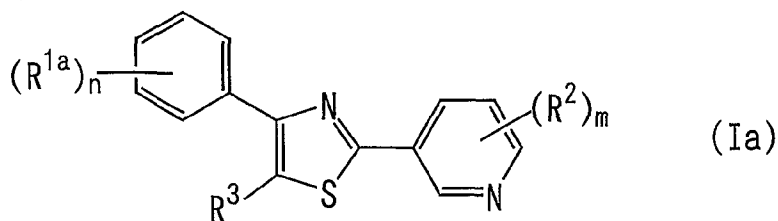
17. R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有

- していてもよいスルファモイル基または 2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^2 が 1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または 10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する 2 個の R^2 が結合して 11) ブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または 4) カルボキシル基または 5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項 16 記載の化合物。

18. R^{1a} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1a} が結合してエチレンジオキシ基を示し、 R^2 が水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基であるか、または互いに隣接する 2 個の R^2 が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が水素原子または塩素原子である請求項 16 記載の化合物。

20

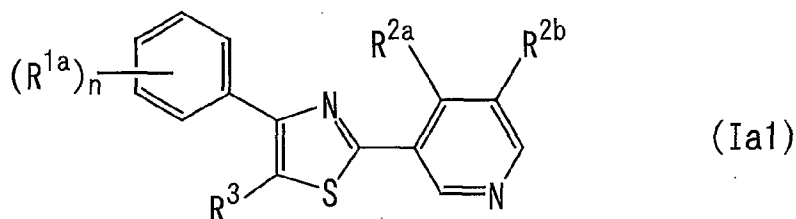
19. 式:



〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいスルファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、

- または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているいてもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有しているてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されているてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有しているてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有しているてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有しているてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有しているてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成しているてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なっているてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有しているてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されているてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

15 20. 式:



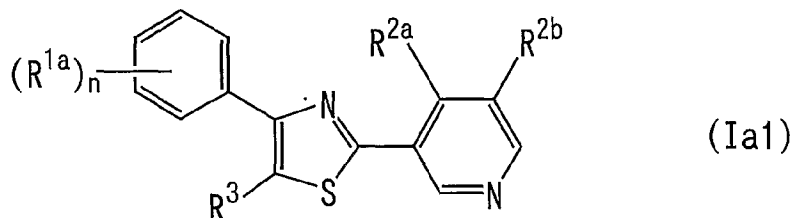
- 〔式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有しているてもよいスルファモイル基または置換基を有しているてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なっているてもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基を有しているてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されているてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有しているてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有しているてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有し

ていてもよいアルキルチオ基または 8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して 9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

21. R^{1a} が 1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいスルファモイル基または 2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって 1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基または C_{1-4} アルコキシカルボニル基、4) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、6) ピペリジノ基またはモルホリノ基、7) C_{1-4} アルキルチオ基または 8) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または R^{2a} および R^{2b} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または 4) カルボキシル基または 5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項 20 記載の化合物。

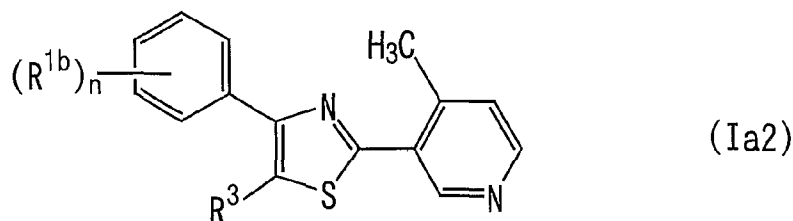
22. R^{1a} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1a} が結合してエチレンジオキシ基を示し、 R^{2a} が水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基を示し、 R^{2b} が水素原子を示すか、あるいは R^{2a} および R^{2b} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が水素原子または塩素原子である請求項 20 記載の化合物。

23. 式:



- 〔式中、nは1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいスル
- 5 ファモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、
または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキ
レンジオキシ基を示し、nが2以上のときn個の R^{1a} は互いに同一または異な
っていてもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、
2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されて
10 いてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有し
ていてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基
を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5}
炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置
15 換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されてい
てもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッ
グ。

24. 式:



20

〔式中、nは1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよい

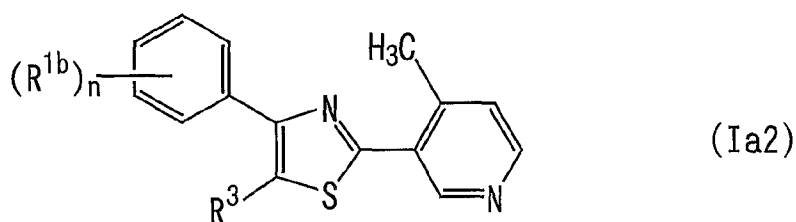
- スルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

25. R^{1b} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基としてハロゲンを有していてもよい C_{1-4} アルキル基、4) カルボキシル基、5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基として C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニルを有していてもよいアミノ基、8) ニトロ基、9) 置換基として C_{1-4} アルキルまたは C_{1-6} アルカノイルを有していてもよいヒドロキシ基または10) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項24記載の化合物。

26. R^{1b} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アゼチジン-1-イルカルボニル基、メチル基、トリ

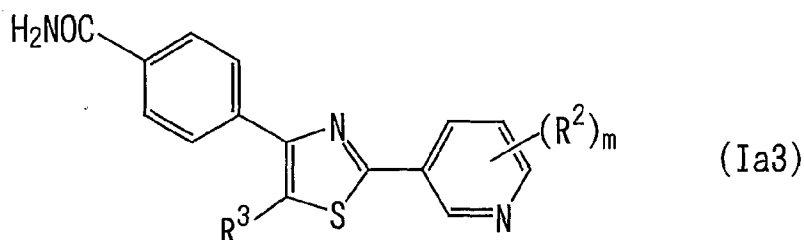
フルオロメチル基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、塩素原子、フッ素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはメチルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1b} が結合してエチレンジオキシ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、フッ素原子またはメチル基である請求項 24 記載の化合物。

27. 式：



〔式中、 n は 1 ないし 5 の整数を示し、 R^{1b} は 1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または 9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が 2 以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

28. 式：



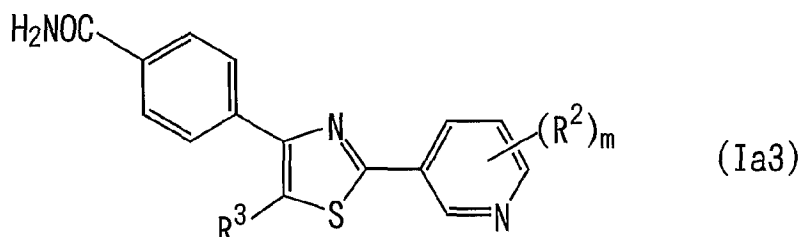
〔式中、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

29. R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個の R^2 が結合して11) ブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項28記載の化合物。

30. R^2 が水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基を示し、 R^3 が

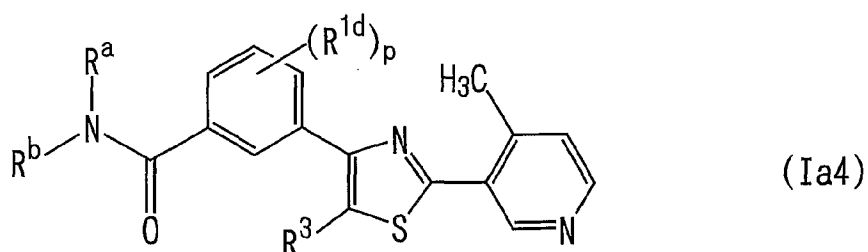
水素原子である請求項 28 記載の化合物。

31. 式:



- 5 〔式中、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互
- 10 いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロ
- 15 ドラッグ。

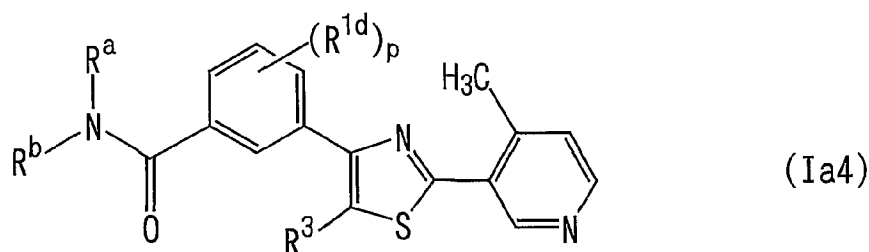
32. 式:



- 20 〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b

- ^bが結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニトロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13 a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13 b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。
- 15 33. R^a および R^b がそれぞれ同一または異なって水素原子、メチル基またはエチル基を示すか、あるいは R^a および R^b が結合して窒素原子と共にアゼジン-1-イル基を示し、 R^{1d} が水素原子を示し、 R^3 が水素原子である請求項32記載の化合物。

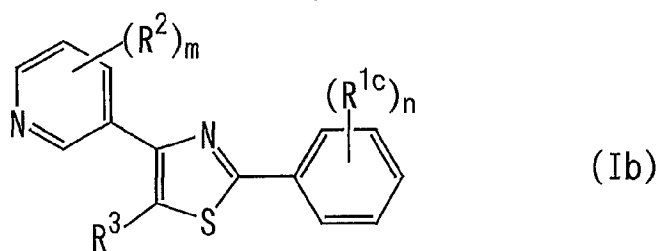
- 20 34. 式：



〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b

- ^bが結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシ基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニトロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

15 35. 式：



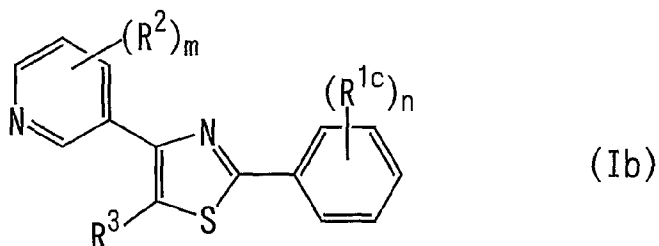
- (式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1c} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1c} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1c} は互いに同一または異なってもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシ基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を

有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩。

36. R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^2 が1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C_{1-4} アルキルチオ基または10) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個の R^2 が結合して11) プタジエニレン基を形成しており、 R^3 が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項35記載の化合物。

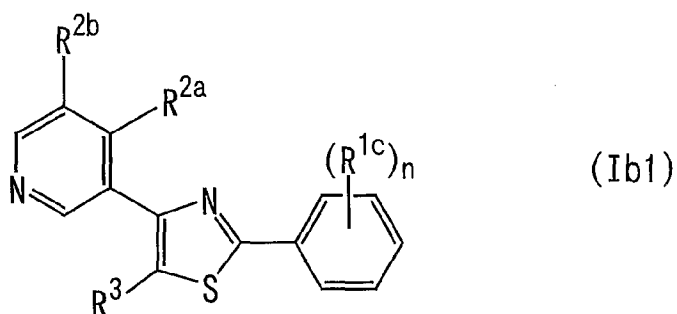
37. R^{1a} がカルバモイル基、メチルカルバモイル基、またはジメチルカルバモイル基を示し、 R^2 が水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である請求項35記載の化合物。

38. 式:



- (式中、 n は1ないし5の整数を示し、 $R^{1°}$ は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の $R^{1°}$ が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の $R^{1°}$ は互いに同一または異なってもよく、 m は1ないし5の整数を示し、 R^2 は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が2以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

39. 式:



- (式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1a} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1a} は互いに同一または異なってもよく、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩。

15

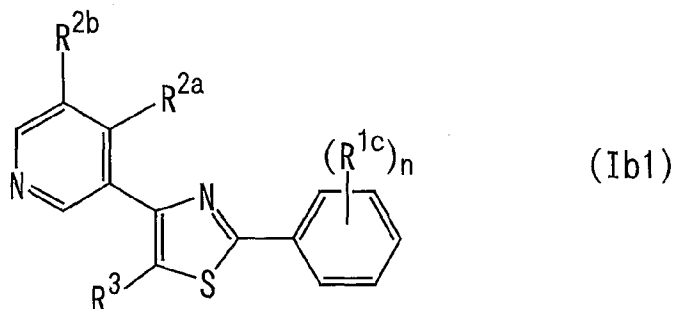
40. R^{1a} が1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基または2) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1a} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ同一または異なって1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基または C_{1-4} アルコキシカルボニル基、4) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモ

20

- イル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキルまたは C_{7-10} アルキルを有していてもよいアミノ基、6) ピペリジノ基またはモルホリノ基、7) C_{1-4} アルキルチオ基または8) C_{1-4} アルコキシ基であるか、または R^{2a} および R^{2a} が結合してブタジエニレン基を形成しており、 R^3 が
- 5 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または4) カルボキシル基または5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項39記載の化合物。

41. R^{1c} がカルバモイル基、メチルカルバモイル基、またはジメチルカルバモイル基を示し、 R^{2a} がメチル基、エチル基またはイソプロピル基を示し、
- 10 R^{2b} が水素原子を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である請求項39記載の化合物。

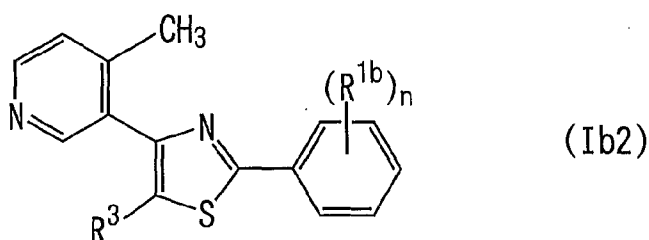
42. 式：



- 15 (式中、 n は1ないし5の整数を示し、 R^{1c} は置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1c} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が2以上のとき n 個の R^{1c} は互いに同一または異な
- 20 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有し

- ていてもよいアルキルチオ基または 8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または R^{2a} と R^{2b} が結合して 9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

43. 式:



- 10 (式中、 n は 1 ないし 5 の整数を示し、 R^{1b} は 1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または 9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が 2 以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物または
- 20 その塩。

44. R^{1b} が 1) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基としてハロゲン

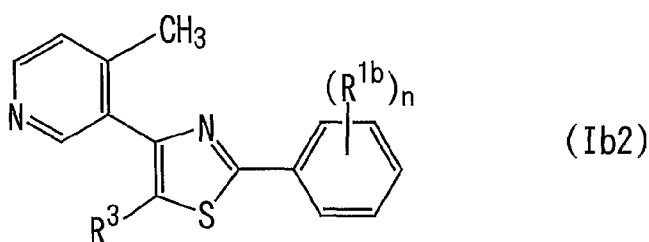
を有していてもよい C_{1-4} アルキル基、4) カルボキシ基、5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基として C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニルを有していてもよいアミノ基、8) ニトロ基、9) 置換基として C_{1-4} アルキルまたは C_{1-6} アルカノイルを有していてもよいヒドロキシ基または 10) C_{1-4} アルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 R^3 が 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C_{1-4} アルキル基または 4) カルボキシ基または 5) C_{1-4} アルコキシカルボニル基である請求項 4 3 記載の化合物。

10

45. R^{1b} がスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、メチル基、塩素原子、フッ素原子、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基またはニトロ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である請求項 4 3 記載の化合物。

15

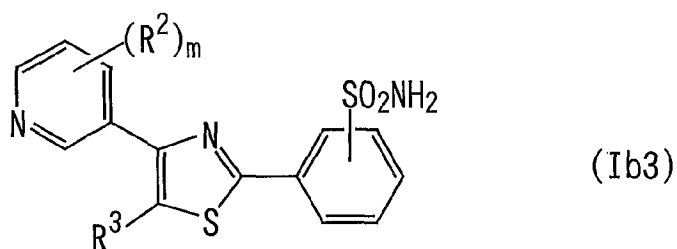
46. 式：



(式中、 n は 1 ないし 5 の整数を示し、 R^{1b} は 1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシ基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または 9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2

個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 n が 2 以上のとき n 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物または
5 その塩のプロドラッグ。

47. 式：



(式中、 m は 1 ないし 5 の整数を示し、 R^2 は 1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または 8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した 2 個の R^2 が結合して、9) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 m が 2 以上のとき m 個の R^2 は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または 4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩。
15

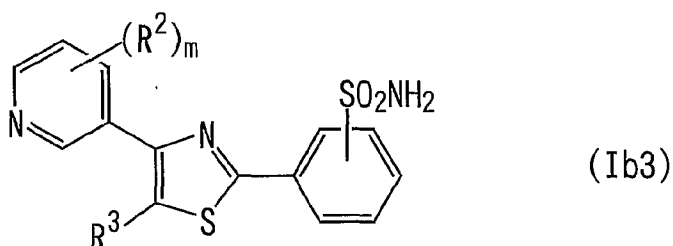
48. R^2 が 1) 水素原子、2) 置換基としてハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-4} アルキル、3) カルボキシル基、4) C_{1-4} アルコシカルボニル基、5) 置換基として C_{1-4} アルキルもしくは C_{7-9} アラルキルを有していてもよいカルバモイル基、6) 置換基として C_{1-4} アルキル、カルバモイル
20

- C₁₋₄アルキルまたはC₇₋₁₀アラルキルを有していてもよいアミノ基、7) ピペリジノ基、8) モルホリノ基、9) C₁₋₄アルキルチオ基または10) C₁₋₄アルコキシ基であるか、または互いに隣接する2個のR²が結合して11) ブタジエニレン基を形成しており、R³が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) C₁₋₄アルキル基または4) カルボキシル基または5) C₁₋₄アルコキシカルボニル基である請求項47記載の化合物。

49. R²が水素原子、メチル基またはエチル基を示し、R³が水素原子またはメチル基である請求項47記載の化合物。

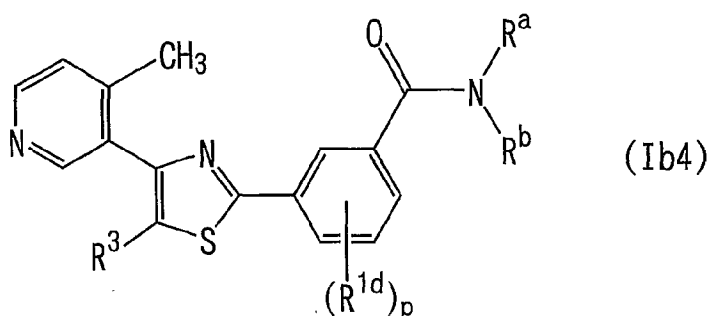
10

50. 式：



- (式中、mは1ないし5の整数を示し、R²は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基、3) エステル化されていてもよいカルボキシル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) 環状アミノ基、7) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基または8) 置換基を有していてもよいアルコキシ基を示すか、または互いに隣接する炭素原子に置換した2個のR²が結合して、9) 飽和または不飽和の二価のC₃₋₅炭素鎖を形成していてもよく、mが2以上のときm個のR²は互いに同一または異なってもよく、R³は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよいC₁₋₄脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

5 1. 式:

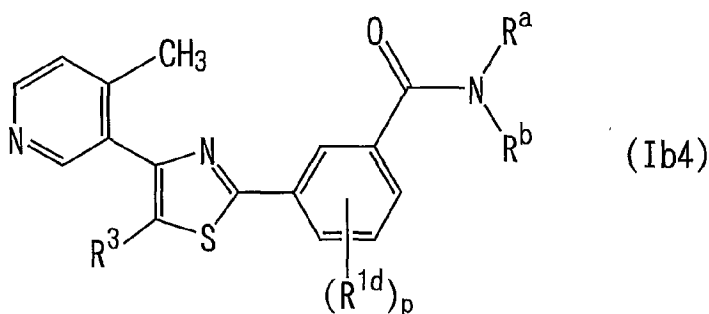


〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一
 5 または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b
 R^b が結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、
 2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有してい
 てもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
 5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換
 10 基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していても
 よいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニ
 トロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、また
 は13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13 a) C_{1-2}
 C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13 b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素
 15 鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異
 なっていてもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有し
 てもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカ
 ルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

20 5 2. R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子またはメチル基
 を示すか、あるいは R^a および R^b が結合して窒素原子と共にピロリジン-1-
 イル基を形成しており、 R^{1d} が水素原子、メチル基、塩素原子またはフッ素原

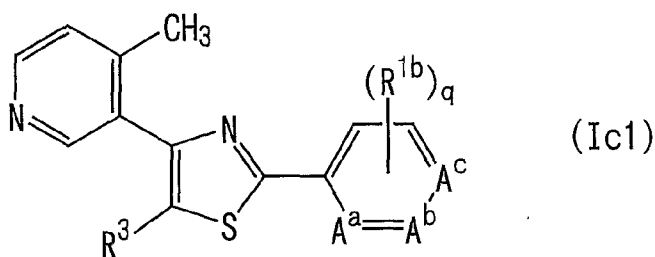
子を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基である請求項51記載の化合物。

53. 式：



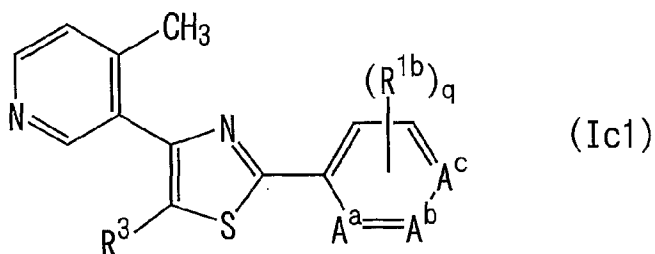
- 5
10
15
20
- 〔式中、 p は0または1ないし5の整数を示し、 R^a および R^b はそれぞれ同一または異なって水素原子、 C_{1-6} 低級アルキル基を示すか、または R^a および R^b が結合して窒素原子と共に環を形成していてもよく、 R^{1d} は1) 水素原子、2) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基、3) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、4) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、5) エステル化されていてもよいカルボキシル基、6) ハロゲン原子、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、10) 置換基を有していてもよいアルキルチオ基、11) ニトロ基、12) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または13) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1d} が結合して13a) C_{1-2} アルキレンジオキシ基または13b) 飽和または不飽和の二価の C_{3-5} 炭素鎖を形成していてもよく、 p が2以上のとき p 個の R^{1d} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

54. 式：



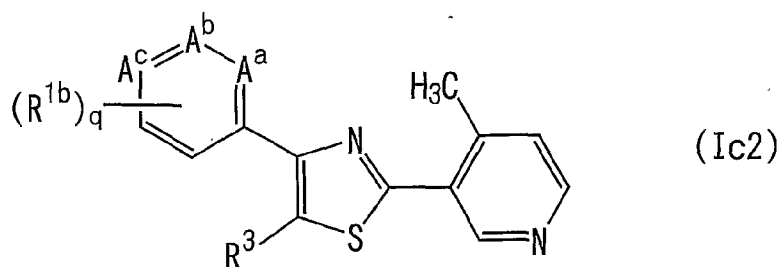
- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩。
55. R^{1b} がスルファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、メチル基、塩素原子、フッ素原子、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基またはニトロ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、メチル基またはイソプロピル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基である請求項54記載の化合物。

56. 式：



- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有しているもよいスルファモイル基、2) 置換基を有しているもよいカルバモイル基、3) 置換基を有しているもよいアルキル基、4) エステル化されているもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有しているもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有しているもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有しているもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なっているもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有しているもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されているもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

15 57. 式：



- 〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有しているもよいスルファモイル基、2) 置換基を有しているもよいカルバモイル基、3) 置換基を有しているもよいアルキル基、4) エステル化されているもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有しているもよいアミノ基、7) ニトロ基、8) 置換基を有しているもよいヒドロキシ基または9) 置換基を有しているもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なっているもよく、 R^3 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有しているもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されているもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

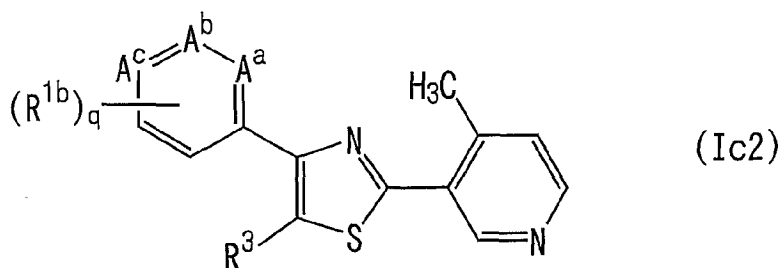
ルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を
 有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する
 炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、
 5 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は
 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族
 炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシ基を示し、 A^a 、
 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示
 す。〕で表される化合物またはその塩。

10

58. R^{1b} がスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジベンジルスル
 ファモイル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、
 ジメチルカルバモイル基、アゼチジン-1-イルカルボニル基、メチル基、トリ
 フルオロメチル基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、塩素原子、フッ素
 15 原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはメチルスルホニル基を示すか、
 または互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合してエチレンジオ
 キシ基を示し、 R^3 が水素原子、塩素原子、フッ素原子またはメチル基を示し、
 A^a がメチンを示し、 A^b が窒素原子またはメチンを示し、 A^c が窒素原子また
 はメチンである請求項57記載の化合物。

20

59. 式：



〔式中、 q は0または1ないし5の整数を示し、 R^{1b} は1) 置換基を有してい

- てもよいスルファモイル基、2) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、
 3) 置換基を有していてもよいアルキル基、4) エステル化されていてもよいカルボキシル基、5) ハロゲン原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 7) ニトロ基、8) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基または9) 置換基を
 5 有していてもよいアルキルスルホニル基を示すか、または10) 互いに隣接する炭素原子に置換した2個の R^{1b} が結合して C_{1-2} アルキレンジオキシ基を示し、 q が2以上のとき q 個の R^{1b} は互いに同一または異なってもよく、 R^3 は
 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} 脂肪族炭化水素基または4) エステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 A^a 、
 10 A^b および A^c はそれぞれ同一または異なって窒素原子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

60. 3-[4-(4-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]
 -4-メチルピリジン、3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾ
 15 -ール-2-イル]-4-メチルピリジン、4-[2-(4-メチル-ピリジン-
 3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、3-
 [2-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-4-メチ
 ルピリジン、4-[4-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾ
 -ール-2-イル] ベンゼンスルホンアミドまたはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 4725, A61P43/00, 13/08, 15/00, 17/14, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 4725, A61P43/00, 13/08, 15/00, 17/14, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| PX | WO 01/83461 A1 (Shionogi Co., Ltd.), 08 November, 2001 (08.11.2001) (Family: none) | 16, 19, 20, 23 |
| A | WO 98/32753 A1 (Merck and Co., Inc.), 30 July, 1998 (30.07.1998), & US 6011048 A & AU 9860384 A & EP 968209 A1 & BR 9807096 A & JP 2001-509166 A & ZA 9800647 A & NO 9903646 A | 35 |
| X A | WO 99/54309 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 28 October, 1999 (28.10.1999), & JP 2000-7658 A & AU 9935346 A & EP 1073640 A1 | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 98/37070 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 27 August, 1998 (27.08.1998), & JP 10-291981 A & AU 9862296 A & EP 974584 A1 & CN 1251577 A | 12 1-11, 13, 15-60 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
19 February, 2002 (19.02.02)

Date of mailing of the international search report
26 February, 2002 (26.02.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10723

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | WO 95/09157 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 06 April, 1995 (06.04.1995), & AU 9477071 A & NO 9601274 A & EP 721943 A1 & FI 9601418 A & NZ 273681 A & CN 1131944 A & US 5807880 A | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | JP 10-195056 A (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 28 July, 1998 (28.07.1998) (Family: none) | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | WO 97/40846 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 06 November, 1997 (06.11.1997), & AU 9724079 A & JP 10-45625 A & EP 906115 A1 & US 6015789 A | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | WO 97/30069 A1 (Hoechst Marion Roussel, Inc.), 21 August, 1997 (21.08.1997), & AU 9715767 A & NO 9803724 A & EP 880540 A1 & CN 1211256 A & HU 9900955 A & BR 9708301 A & NZ 327041 A & JP 2000-505444 A & KR 99082543 A | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | WO 97/00257 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 03 January, 1997 (03.01.1997), & AU 9660157 A | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | WO 96/26927 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 06 September, 1996 (06.09.1996), & AU 9648439 A & NO 9703980 A & EP 820989 A1 & NZ 302392 A & KR 98702319 A & HU 9801158 A & CN 1177350 A | 12 1-11,13,15-60 |
| X A | WO 94/27989 A1 (Glaxo Group, Ltd.), 08 December, 1994 (08.12.1994), & AU 9469287 A & ZA 9403494 A & FI 9505587 A & NO 9504681 A & EP 699196 A1 & VZ 9503051 A & SK 9501424 A & TW 279866 A & JP 8-510455 A & CN 1126473 A | 12 1-11,13,15-60 |
| A | US 4153703 A (Uniroyal, Inc.), 08 May, 1979 (08.05.1979), & JP 54-14970 A & ZA 7802866 A & US 4197306 A & CA 1079631 A & IL 54786 A | 1-13,15-60 |
| A | EP 149884 A2 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 31 July, 1985 (31.07.1985), & AU 8432433 A & JP 60-58981 A & JP 61-10580 A & US 4612321 A & CA 1255663 A | 1-13,15-60 |
| PX | WO 01/30764 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 03 May, 2001 (03.05.2001), & JP 2001-187784 A & AU 200079501 A | 12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10723

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claim 14 relates to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1-11 and 13-60 relate to compounds represented by the general formula (I) in claim 1, while claim 12 has no relation to the compounds of the general formula (I). Thus, there is no technical relationship among those inventions involving a special technical feature, and this application includes two inventions, i.e., a group of inventions of claims 1-11 and 13-60 and the invention of claim 12.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 4725, A61P43/00, 13/08, 15/00, 17/14, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 4725, A61P43/00, 13/08, 15/00, 17/14, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|--------------------------|
| PX | WO 01/83461 A1 (SHIONOGI CO., LTD.) 2001.11.08 (ファミリーなし) | 16, 19, 20, 23 |
| A | WO 98/32753 A1 (MERCK AND CO., INC.) 1998.07.30 & US 6011048 A & AU 9860384 A & EP 968209 A1 & BR 9807096 A & JP 2001-509166 A & ZA 9800647 A & NO 9903646 A | 35 |
| X A | WO 99/54309 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 1999.10.28 & JP 2000-7658 A & AU 9935346 A & EP 1073640 A1 | 12 1-11, 13, 15-60 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.02.02

国際調査報告の発送日

26.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|--------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | WO 98/37070 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 1998. 08. 27 & JP 10-291981 A & AU 9862296 A & EP 974584 A1 & CN 1251577 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 95/09157 A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 1995. 04. 06 & AU 9477071 A & NO 9601274 A & EP 721943 A1 & FI 9601418 A & NZ 273681 A & CN 1131944 A & US 5807880 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | JP 10-195056 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 1998. 07. 28 (ファミリー なし) | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 97/40846 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 1997. 11. 06 & AU 9724079 A & JP 10-45625 A & EP 906115 A1 & US 6015789 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 97/30069 A1 (HOECHST MARION ROUSSEL INC.) 1997. 08. 21 & AU 9715767 A & NO 9803724 A & EP 880540 A1 & CN 1211256 A & HU 9900955 A & BR 9708301 A & NZ 327041 A & JP 2000-505444 A & KR 99082543 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 97/00257 A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 1997. 01. 03 & AU 9660157 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 96/26927 A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 1996. 09. 06 & AU 9648439 A & NO 9703980 A & EP 820989 A1 & NZ 302392 A & KR 98702319 A & HU 9801158 A & CN 1177350 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| X A | WO 94/27989 A1 (GLAXO GROUP, LTD.) 1994. 12. 08 & AU 9469287 A & ZA 9403494 A & FI 9505587 A & NO 9504681 A & EP 699196 A1 & VZ 9503051 A & SK 9501424 A & TW 279866 A & JP 8-510455 A & CN 1126473 A | 12 1-11, 13, 15-60 |
| A | US 4153703 A (UNIROYAL INC.) 1979. 05. 08 & JP 54-14970 A & ZA 7802866 A & US 4197306 A & CA 1079631 A & IL 54786 A | 1-13, 15-60 |
| A | EP 149884 A2 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 1985. 07. 31 & AU 8432433 A & JP 60-58981 A & JP 61-10580 A & US 4612321 A & CA 1255663 A | 1-13, 15-60 |
| PX | WO 01/30764 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 2001. 05. 03 & JP 2001-187784 A & AU 200079501 A | 12 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 14 に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-11, 13-60 に記載された発明は、請求の範囲 1 に記載された式 I の化合物に係る発明であるが、請求の範囲 12 に記載された発明は当該式 I の化合物とは何ら関係を有するものではないから、これら発明は特別な技術的特徴を含む技術的な関係がない。したがって、本出願は請求の範囲 1-11, 13-60 と同 12 の 2 の発明を包含する。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。